



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122324** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**C07C 237/22** (2006.01)**A61K 31/16** (2006.01)**A61K 31/38** (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 31/41** (2006.01)**A61K 31/495** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2017 00262**
(22) Дата подання заявки: **21.01.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **27.10.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/CN2012/070601**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **19.01.2012**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.05.2017, Бюл.№ 9**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **26.10.2020, Бюл.№ 20**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **а201409238, 21.01.2013**

(72) Винахідник(и):
**Льмьє Рене М. (US),
Поповічі-Мюллер Жанета (US),
Тревінс Джеремі М. (US),
Цай Чженьвей (US),
Цуй Давей (CN),
Чжоу Дін (CN)**
(73) Володілець (володільці):
**АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,
88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts
02139, USA (US)**
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**JANETA POPOVICI-MULLER ET AL.,
"Discovery of the First Potent Inhibitors of
Mutant IDH1 That Lower Tumor 2-HG in Vivo",
ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,
11.10.2012, vol. 3, no. 10, pages 850 - 855
WO 2011/072174 A1 (AGIOS
PHARMACEUTICALS INC [US]; SALITURO
FRANCESCO [US]), 16.06.2011
WO 2009/150248 A1 (CYTOMICS SYSTEMS
[FR], et al.), 17.12.2009
WO 01/16097 A1 (SUGEN INC [US], et al.),
08.03.2001**

(54) ТЕРАПЕВТИЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Пропонується спосіб отримання сполук, що використовуються в способах лікування раку, які відрізняються наявністю мутантної алелі IDH1/2, і включають введення суб'єктові, який потребує цього, сполуки, описаної у цьому документі.

UA 122324 C2

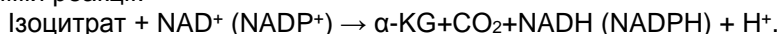
Дана заявка заявляє пріоритет міжнародної заявки PCT/CN2012/070601, поданої 19 січня 2012 р., яка включена у цей документ шляхом посилання у повному обсязі.

Ізоцитратдегідрогенази (IDH) каталізують окислювальне декарбоксилювання ізоцитрату до 2-оксоглутарату (тобто α -кетоглутарату). Ці ензими відносять до двох різних підкласів, один з яких використовує як акцептор електронів NAD(+), а інший - NADP(+). Повідомляють про п'ять ізоцитратдегідрогеназ: три NAD(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, які локалізовані в мітохондріальному матриксі, і дві NADP(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, одна з яких є мітохондріальною, а інша, переважно, цитозольною. Кожен NADP(+)-залежний ізофермент є гомодимером.

IDH1 (ізоцитратдегідрогеназа 1 (NADP+), цитозольна) також відома як IDH; IDP; IDCD; IDPC або PICD. Білком, який кодується цим геном, є NADP(+)-залежна ізоцитратдегідрогеназа, яка знаходиться в цитоплазмі і пероксисомах. Вона містить PTS-1 пероксисомальну специфічну сигнальну послідовність. Присутність цього ензиму в пероксисомах передбачає ролі в регенерації NADPH у разі інтрапероксисомальних придушень, таких як перетворення 2,4-діеноїл-CoA на 3-еноїл-CoA, а також у пероксисомальних реакціях, які руйнують 2-оксоглутарат, а саме альфа-гідроксилування фітанової кислоти. Цитоплазматичний ензим відіграє значну роль у цитоплазматичному одержанні NADPH.

Ген людини IDH1 відповідає за білок з 414 амінокислот. Нуклеотид і амінокислотні послідовності у разі IDH1 людини можна знайти у вигляді записів GenBank NM_005896.2 і NP_005887.2, відповідно. Нуклеотид і амінокислотні послідовності в разі IDH1 також описані у, напр., Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., подана (DEC-2008) в UniProtKB; Kullmann et al., подана (JUN-1996) у бази даних EMBL/GenBank/DDBJ; і Sjoeblohm et al., Science 314:268-274(2006).

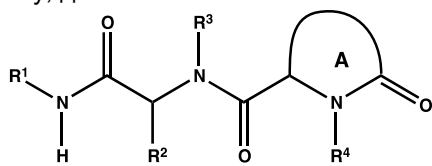
Немутантна, напр., дикого типу, IDH1 каталізує окислювальне декарбоксилювання ізоцитрату в α -кетоглутарат, тим самим відновлюючи NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), напр., у прямій реакції:



Було відкрито, що мутації IDH1, які присутні в деяких протиракових клітинах, призводять до нової здатності ферменту каталізувати NADH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату (2HG). Одержання 2HG, як вважають, сприяє формуванню і розвитку раку (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

Інгібування мутантної IDH1 і її неактивність, таким чином, є потенційним терапевтичним лікуванням раку. Таким чином, існує постійна потреба в інгібіторах мутантів IDH1, які мають альфагідроксильну неактивність.

Описане в цьому документі є способами лікування раку, який характеризується присутністю мутантної алелі IDH1 або IDH2. Способи включають етап введення суб'єктові, який потребує цього, сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі, таутомера, ізотополога або їх гідрату, де:



, формула I

R¹ є необов'язково заміщеним карбоциклом C₄-C₆;

кожен R² і R³ незалежно є вибраним з необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу;

R⁴ є алкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним аралкілом або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

цикл A є 4-6-членним неароматичним циклом, який має 0-1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, який відрізняється тим, що цикл A необов'язково заміщений однією або двома групами R⁵;

кожний R⁵ незалежно є галогеном; -CF₃; -CN; -OR⁶; -N(R⁶)₂; алкіл-C(O)C₁-C₄; галогеналкіл C₁-C₄; алкіл C₁-C₄, необов'язково заміщеним -OR⁶ або -N(R⁶)₂; алкіл-O-C₁-C₄, необов'язково заміщений галогеном, -OR⁶ або -N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(алкіл C₁-C₄); карбоцикл -NR⁶SO₂R⁶; C₃-C₅, необов'язково заміщеним однією або двома групами R⁶; -O-(карбоцикл C₃-C₆, необов'язково заміщеним однією або двома групами R⁶); 5-6-членним гетероарилом; алкіл -C₁-C₄ алкіл-C(O)O-C₁-C₄; або алкіл -C(O)O-C₁-C₄; або

кожний R⁶ незалежно є H або алкіл C₁-C₃.

Сполука формули I інгібує мутантну IDH1/2, особливо мутантну IDH1, яка має альфагідроксильну неактивність. Крім того, описане в цьому документі є фармацевтичними композиціями, які містять сполуку формули I.

Деталі будови і розташування компонентів, викладених у подальшому описі або проілюстрованих на графічних матеріалах, не призначені для обмеження. Явним чином включені інші варіанти реалізації цього винаходу і різні способи здійснення винаходу. Крім того, фразеологія і термінологія, яку використовують у цьому документі, призначена для розкриття, і не може розглядатися як обмеження. Застосування "яка включає", "яка містить", або "яка має", "містить", "складається з" і їх варіації у цьому документі, призначені для того, щоб охопити всі пункти, наведені далі, і їх еквіваленти, а також додаткові пункти.

Визначення:

Термін "галоген" або "галоїд" належить до будь-якого радикала фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "алкіл" належить до вуглеводневого ланцюга, який може бути нерозгалуженим ланцюгом або розгалуженим ланцюгом, що містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкіл C₁-C₁₂ позначає, що група може містити від 1 до 12 (включно) атомів вуглецю. Термін "галогеналкіл" належить до алкілу, в якому один або більше атом водню заміщений на галоген, і містить алкільні фрагменти, в яких всі атоми водню заміщені на галоген (напр., перфторалкіл). Терміни "арилалкіл" або "аралкіл" відповідають алкільному фрагменту, в якому атом водню алкілу заміщений арильною групою. Арилалкіл або аралкіл містить групи, в яких більш ніж один атом водню заміщений арильною групою. Приклади "арилалкілу" або "аралкілу" містять бензил, 2-фенілетильну, 3-фенілпропильну, 9-флуоренільну, бензгідрильну і тритильну групи. Терміни "гетероарилалкіл" або "гетероаралкіл" відповідають алкільному фрагменту, в якому атом водню алкілу заміщений гетероарильною групою. Гетероарилалкіл або гетероаралкіл містить групи, в яких більше ніж один атом водню заміщений гетероарильною групою.

Термін "алкілен" належить до двовалентного алкілу, напр. -CH₂-, -CH₂CH₂-, і -CH₂CH₂CH₂-.

Термін "алкеніл" належить до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить 2-12 атомів вуглецю і який має одну або більше подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп містять, але без обмеження ними, алільну, пропенільну, 2-бутенільну, 3-гексенільну і 3-октенільну групи. Один з вуглецевих подвійних зв'язків може, необов'язково, бути точкою приєднання алкенільного замісника. Термін "алкініл" належить до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить 2-12 атомів вуглецю і відрізняється тим, що має один або більше потрійних зв'язків. Приклади алкінільних груп містять, але без обмеження ними, етиніл, пропаргил і 3-гексиніл. Один з атомів вуглецю потрійного зв'язку може необов'язково бути точкою приєднання алкінільного замісника.

Термін "алкокси" належить до -O-алкільному радикалу. Термін "галогеналкокси" належить до алкоксильної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені на галоген, і яка містить алкоксильні фрагменти, в яких всі атоми водню заміщені на галоген (напр., перфторалкокси).

Термін "карбоцикл" належить до моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої циклічної системи, яка не є повністю ароматичною, яка відрізняється тим, що будь-який атом циклу, здатний до заміщення, може бути заміщений на один або більше замісників. Карбоцикл може бути насичений повністю або частково. Біциклічний або трициклічний карбоцикл може містити одне (у разі біцикла) або до двох (у разі трицикла) ароматичних кілець, за умови, що щонайменше один цикл в карбоциклі є неароматичним. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу, здатний до заміщення, в карбоциклі може бути заміщений на один або більше замісників.

Термін "арил" належить до повністю ароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої циклічної системи. Приклади арильних фрагментів є фенілом, нафтилом і антраценілом. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу в арилі може бути заміщений на один або більше замісників.

Термін "циклоалкіл", як використовується в цьому документі, належить до насиченої циклічної, біциклічної, трициклічної або поліциклічної вуглеводневої групи. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу може бути заміщений на один або більше замісників. Циклоалкільні групи можуть містити конденсовані кільця. Конденсовані кільця є кільцями, які мають спільний атом вуглецю. Приклади циклоалкільних фрагментів містять, але без обмеження ними, циклопропіл, циклогексил, метилциклогексил, адамантил і норборніл. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу може бути заміщений на один або більше замісників.

Термін "гетероцикліл" належить до моноциклічної, біциклічної або трициклічної циклічної структури, яка є не повністю ароматичною і містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S в одному або більше кільцях. Гетероцикліл може бути

повністю або частково насиченим. Біциклічний або трициклічний гетероцикліл може містити одне (у разі бицикла) або до двох (у разі трицикла) ароматичних кілець, за умови, що щонайменше один цикл у гетероциклілі є неароматичним. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу, здатний до заміщення, у гетероциклілі може бути заміщений на один або більш

5 замісників. Гетероциклільні групи містять, наприклад, тіофен, тіантрен, фуран, піран, ізобензофуран, хромен, ксантен, феноксатин, пірол, імідазол, піразол, ізотіазол, ізоксазол, піридин, піразин, примідин, піридазин, індолизин, ізоіндол, індол, індазол, пурин, хінолізин, ізохінолін, хінолін, фталазин, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, циннолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, піримідин, фенантролін, феназин, фенарсазин, фенотіазин,

10 фуразан, феноксазин, піролідін, оксолан, тіолан, оксазол, піперидин, піперазин, морфолін, лактони, лактами, такі як азетидинони і піролідинони, сультами, сультони і подібні.

Термін "гетероарил" належить до моноциклічної, біциклічної або трициклічної циклічної системи, яка має 1-3 гетероатоми у разі моноциклічної, 1-6 гетероатомів у разі біциклічної або 1-9 гетероатомів у разі трициклічної системи, причому вказані гетероатоми незалежно вибрані з

15 O, N або S, яка відрізняється тим, що кожен цикл у гетероарилі є повністю ароматичним. Якщо не вказане інше, будь-який атом циклу, здатний до заміщення, у гетероарилі може бути заміщений на один або більше замісників. Терміни "гетероалкіл" і "гетероаралкіл", як використовують у цьому документі, належать до алкільної групи, заміщеної гетероарильною групою. Гетероатоми циклу сполук, наведених у цьому документі, містять N-O, S(O) і S(O)₂.

Термін "заміщений" належить до заміщення атома водню іншим фрагментом. Типові замісники містять алкіл (напр., нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), циклоалкіл, галогеналкіл (напр., перфторалкіл, такий як CF₃), арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, алкеніл, алкініл, циклоалкеніл, гетероциклоалкеніл, алкокси, галогеналкокси (напр., перфторалкокси, такий як OCF₃), галоген,

25 гідроксі, карбокси, карбоксилат, ціано, нітро, аміно, алкіламіно, SO₃H, сульфат, фосфат, метилендіокси (-O-CH₂-O-, який відрізняється тим, що атоми кисню приєднані до віцинальних атомів), етилендіокси, оксо (не замісник гетероарилу), тіоксо (напр., C=S) (не замісник гетероарилу), іміно (алкіл, арил, аралкіл), алкіл S(O)_n (де n складає 0-2), S(O)_n арил (де n складає 0-2), S(O)_n гетероарил (де n складає 0-2), S(O)_n гетероцикліл (де n складає 0-2), амін (моно-, ді-, алкіл, циклоалкіл, аралкіл, гетероаралкіл, арил, гетероарил і їх комбінації), складний ефір (алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, арил, гетероарил), амід (моно-, ді-, алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, арил, гетероарил і їх комбінації), сульфонамід (моно-, ди-, алкіл, аралкіл, гетероаралкіл і їх комбінації). В одному аспекті, замісники групи незалежно є будь-яким одним

30 окремим або будь-якою групою вищезазначених замісників. У іншому аспекті замісник може бути сам по собі заміщений будь-яким одним з вищезгаданих замісників.

Термін "таутомер" належить до кожного з двох або декількох ізомерів сполуки (напр., сполуки, описаної в цьому документі), які існують один з одним у рівновазі і які легко взаємозамінюються за допомогою міграції атома водню або протона, яка супроводжується

35 зміною місць одинарного зв'язку і прилеглого подвійного зв'язку.

Як використовують у цьому документі, термін "підвищені рівні 2HG" позначає 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 500 % або більше 2HG, який присутній у суб'єкта, який не несе мутантну алель IDH1 або IDH2. Термін "підвищені рівні 2HG" може відповідати кількості 2HG у клітині, у пухлині, в органі, що містить пухлину або у фізіологічній рідині.

Термін "фізіологічна рідина" містить одну або більше амніотичних рідин, яка оточує плід, воднянисту вологу ока, кров (напр., плазма крові), сироватку крові, спинномозкову рідину, вушну сірку, хімус, Куперову рідину, жіночий еякулят, тканинну рідину, лімфу, грудне молоко, слиз (напр., виділення з носа або мокрота), плевральну рідину, гній, слину, секрет сальних залоз, сперму, сироватки, піт, слюзи, сечу, вагінальний секрет або блювоту.

Як використовують в цьому документі, терміни "інгібувати" або "запобігати" містить як повне,

50 так і часткове інгібування і запобігання. Інгібітор може інгібувати повністю або частково.

Термін "лікувати" позначає зменшення, придушення, послаблення, зниження, пригноблення або стабілізацію розвитку або прогресу раку (напр., раку, що описується в цьому документі), зменшення важкості раку або покращення симптомів, пов'язаних з раком.

Як використовують у цьому документі, кількість сполуки, ефективна у разі лікування розладу або "терапевтично ефективна кількість", належить до кількості сполуки, яка є ефективною при

55 однократному або багаторазовому введенні дози суб'єктові, при лікуванні клітини або при лікуванні, полегшенні, заспокоєнні або нормалізації суб'єкта з розладом окрім того, що передбачається за відсутності такого лікування.

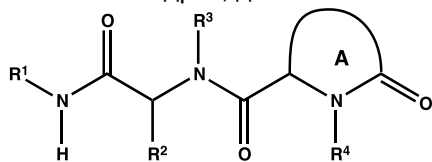
Як використовують у цьому документі, термін "суб'єкт" передбачає те, що містить людину і

60 тварин, які не належать людському роду. Людські суб'єкти, що наводяться як приклад, містять

пацієнта-людину, яка має розлад, напр., розлад, описаний у цьому документі або нормального суб'єкта. Термін "тварини, які не належать до людського роду" за цим винаходом містить всіх хребетних, напр., нессавців (таких як курчата, амфібії, рептилії) і ссавців, таких як примати, які не належать до людського роду, одомашнені та/або такі тварини, які застосовуються у сільському господарстві, напр., вівця, собака, кішка, корова, свиня, і так далі.

Сполуки

За умови, що сполука має формулу I або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, ізотополог або гідрат, де:



формула I

R^1 є необов'язково заміщеним карбоциклом C_4-C_6 ; кожен R^2 і R^3 незалежно є вибраним з необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу;

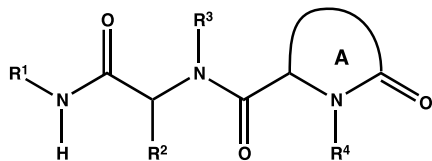
R^4 є алкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним аралкілом або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

цикл A є 4-6-членним неароматичним циклом, який має 0-1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, який відрізняється тим, що цикл A необов'язково заміщений однією або двома групами R^5 ;

кожний R^5 незалежно є галогеном; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$; $-N(R^6)_2$; алкіл $-C(O)C_1-C_4$; галогеналкіл C_1-C_4 ; алкіл C_1-C_4 , необов'язково заміщеним $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; алкіл $-O-C_1-C_4$, необов'язково заміщеним галогеном $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2$ (алкіл C_1-C_4); $-NR^6SO_2R^6$; карбоцикл C_3-C_5 , необов'язково заміщеним однією або двома групами R^6 ; $-O$ -(карбоцикл C_3-C_6 , необов'язково заміщений однією або двома групами R^6); 5-6-членним гетероарилом; алкіл $-C_1-C_4$ алкіл $-C(O)O-C_1-C_4$; або алкіл $-C(O)O-C_1-C_4$; або

кожний R^6 незалежно є H або алкіл C_1-C_3 .

Також за умови, що сполука має формулу I або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де:



, формула I

R^1 є необов'язково заміщеним карбоциклом C_4-C_6 ; кожен R^2 і R^3 незалежно є вибраним з необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу;

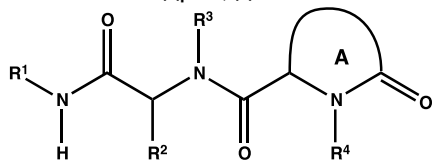
R^4 є алкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним аралкілом або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

цикл A є 4-6-членним неароматичним циклом, який має 0-1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, який відрізняється тим, що цикл A необов'язково заміщений однією або двома групами R^5 ;

кожний R^5 незалежно є галогеном, $-CF_3$, $-CN-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)CH_3$; галогеналкіл C_1-C_3 , алкіл C_1-C_3 , необов'язково заміщеним $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; або

кожний R^6 незалежно є H або алкіл C_1-C_3 .

Також за умови, що сполука має формулу I або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, ізотополог або гідрат, де:



формула I

R^1 є карбоцикл C_4-C_6 , необов'язково заміщений однією-трьма групами R^7 ; кожен R^2 і R^3 незалежно є вибраним з арилу або гетероарилу, що відрізняється тим, що вказаний арил або гетероарил незалежно є необов'язково заміщений однією-трьма групами R^7 ;

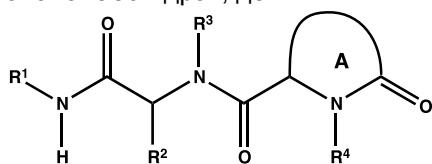
R^4 є алкілом, арилом, гетероарилом, аралкілом або гетероаралкілом, який відрізняється тим, що кожен вказаний арил, гетероарил, аралкіл і гетероаралкіл незалежно необов'язково заміщений однією-трьома групами R^7 ;

цикл А є 4-6-членний неароматичний циклом, який має 0-1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, який відрізняється тим, що цикл А необов'язково заміщений однією або двома групами R^5 ;

кожний R^5 і R^7 незалежно є галогеном; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$; $-N(R^6)_2$; алкіл $-C(O)C_1-C_4$; галогеналкіл C_1-C_4 ; алкіл C_1-C_4 , необов'язково заміщеним $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; алкіл $-O-C_1-C_4$, необов'язково заміщеним галогеном $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; алкіл $-SO_2(C_1-C_4)$; алкіл $-S(O)-C_1-C_4$, $-NR^6SO_2R^6$; карбоцикл C_3-C_5 , необов'язково заміщеним однією або двома групами R^6 ; $-O-$ (карбоцикл C_3-C_6 , необов'язково заміщеним однією або двома групами R^6); 5-6-членний гетероарилом; алкіл $-C_1-C_4$ алкіл- $C(O)O-C_1-C_4$; або алкіл $-C(O)O-C_1-C_4$; або

кожний R^6 незалежно є H або алкіл C_1-C_4 .

Також за умови, що сполука має формулу I або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, ізотополог або гідрат, де:



формула I

R^1 є карбоцикл C_4-C_6 , необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 ;

кожен R^2 і R^3 незалежно є вибраним з арилу або гетероарилу, який відрізняється тим, що вказаний арил або гетероарил є незалежно необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 ;

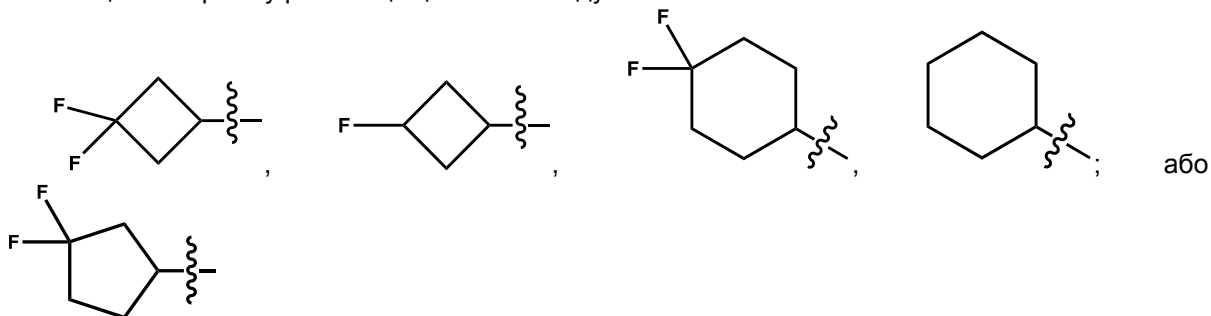
R^4 є алкілом, арилом, гетероарилом, аралкілом або гетероаралкілом, який відрізняється тим, що кожен вказаний арил, гетероарил, аралкіл і гетероаралкіл незалежно необов'язково заміщений однією-трьома групами R^7 ;

цикл А є 4-6-членний неароматичний циклом, який має 0-1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, який відрізняється тим, що цикл А необов'язково заміщений однією або двома групами R^5 ;

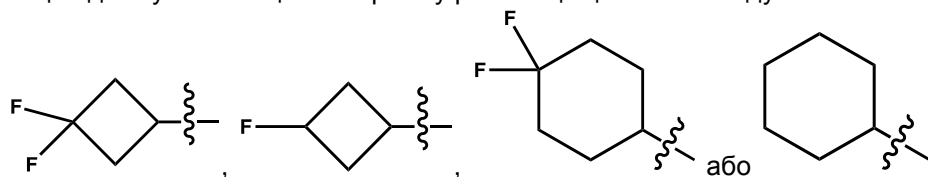
кожний R^5 і R^7 незалежно є галогеном, $-CF_3$, $-CN-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)CH_3$; C_1-C_3 галогеналкілом, алкіл C_1-C_3 , необов'язково заміщеним $-OR^6$ або $-N(R^6)_2$; або

кожний R^6 незалежно є H або алкіл C_1-C_3 .

У окремому варіанті реалізації цього винаходу R^1 є необов'язково заміщеним циклоалкіл C_4-C_6 . В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^1 є циклоалкіл C_4-C_6 , необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 . У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^1 є циклоалкіл C_4 , C_5 або C_6 , необов'язково заміщений однією-двома групами R^7 , і R^7 є галогеном. У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^1 є циклоалкіл C_4 або C_6 , необов'язково заміщеним однією-двома групами R^7 , і R^7 є галогеном. У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^1 є



У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^1 є

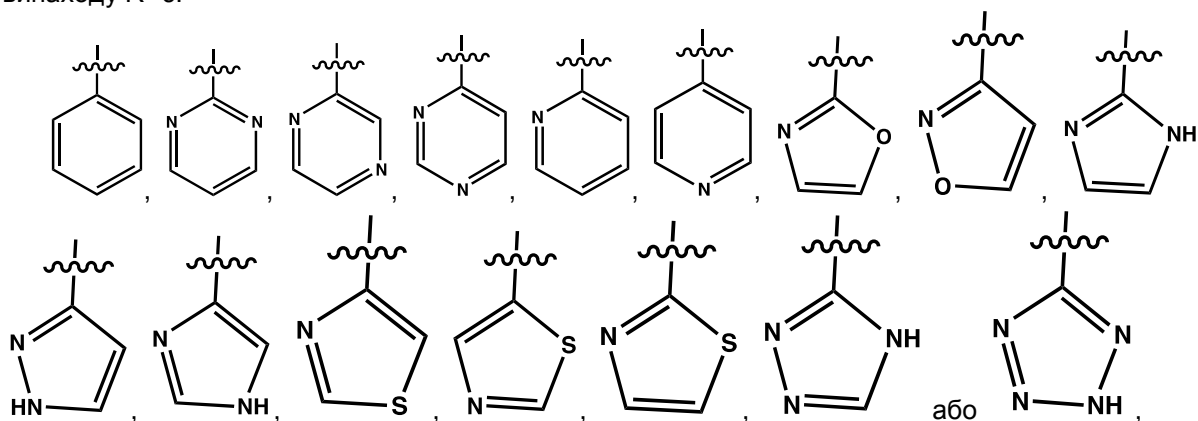


У додатковому варіанті реалізації цього винаходу R^2 є необов'язково заміщеним арилом. У одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^2 є арилом, необов'язково заміщеним

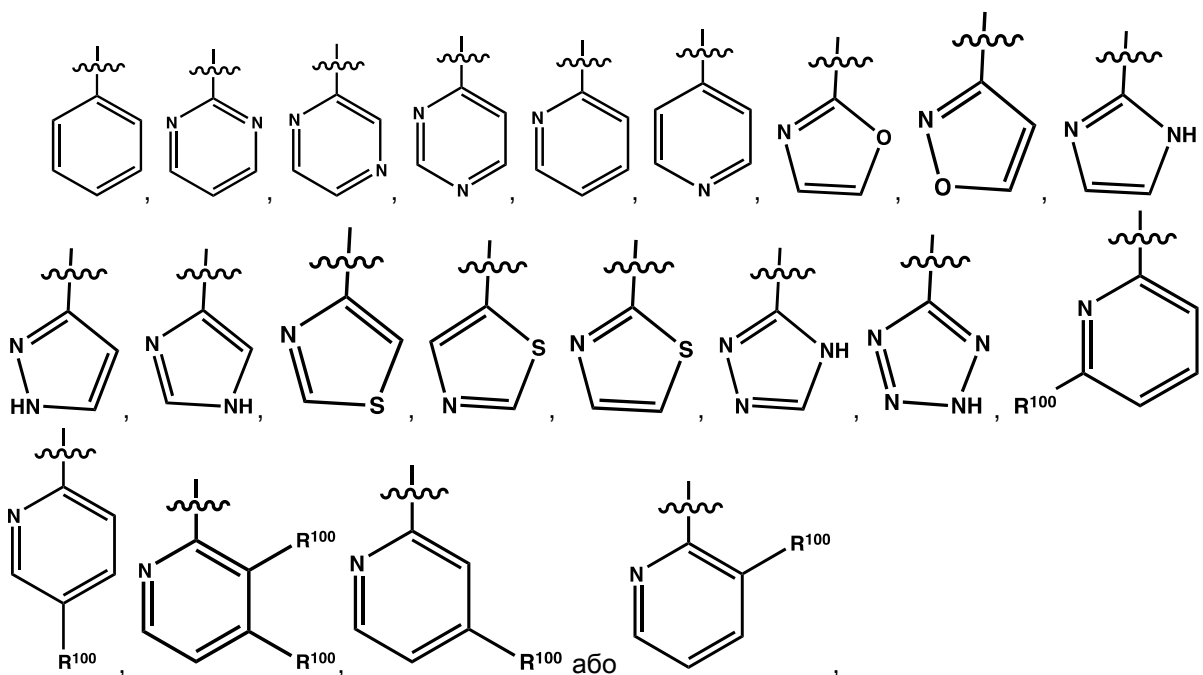
однією-трьома групами R^7 . У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^2 є фенілом, необов'язково заміщеним однією-двома групами R^7 , і R^7 є -Cl.

У додатковому варіанті реалізації цього винаходу R^3 є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним арилом і гетероарилом. В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є необов'язково заміщений гетероарилом. У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є гетероарилом, необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 . У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є піридинілом, індазолілом, бензоімідазолілом, індолілом або N-метиліндолілом, де кожний R^3 є необов'язково заміщеним однією R^7 , де R^7 є -F. У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є необов'язково заміщеним арилом. У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є арилом, необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 . У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є фенілом, необов'язково заміщеним однією R^7 , де R^7 є -F. У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є фенілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами R^7 s, який відрізняється тим, що кожний R^7 незалежно є галогеном; -CN; $-N(R^6)_2$; алкіл C_1-C_4 , необов'язково заміщеним $-OR^6$; алкіл $-O-C_1-C_4$, необов'язково заміщеним галогеном або $-OR^6$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2$ (алкіл C_1-C_4); алкіл $-S(O)-C_1-C_4$, $-NR^6SO_2R^6$; карбоцикл C_3-C_5 , необов'язково заміщеним одним R^6 ; $-O$ -(карбоцикл C_3-C_6); 5-членним гетероарилом. У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^3 є фенілом, необов'язково заміщеним однією або двома групами R^7 , який відрізняється тим, що кожний R^7 незалежно є -F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, -CN, метокси, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, трет-бутилом, циклопропілом, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-O$ -циклопропілом, -1 -метил-циклопропілом або піразолілом.

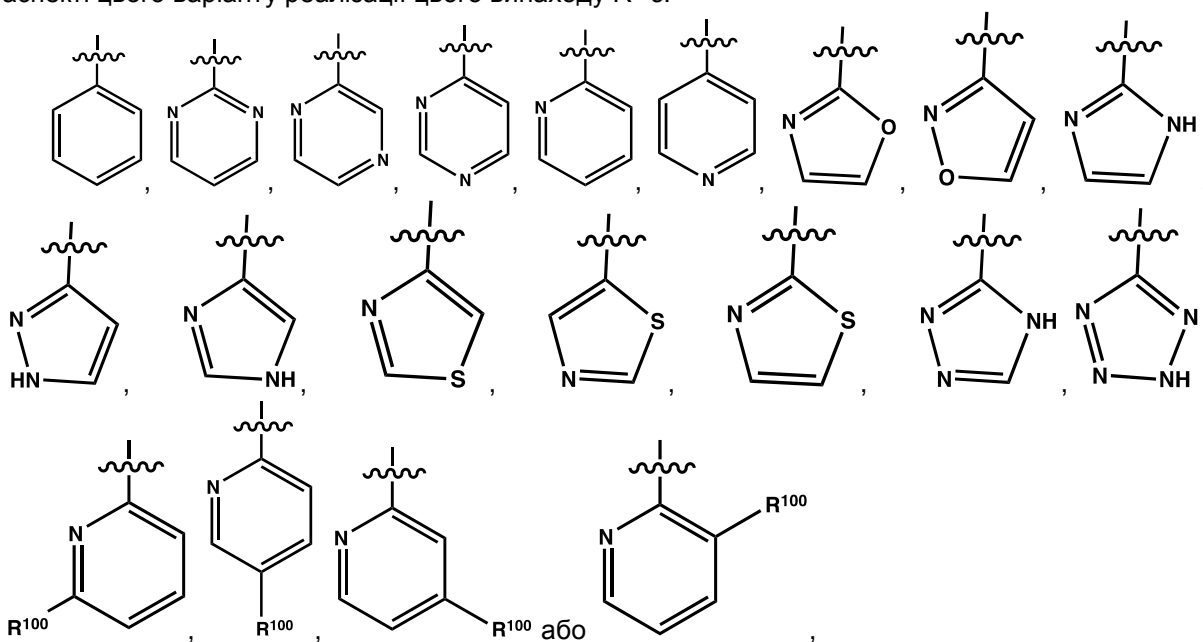
У додатковому варіанті реалізації цього винаходу R^4 є необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним аралкілом або необов'язково заміщеним гетероаралкілом. В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є арилом, гетероарилом, аралкілом або гетероаралкілом, де кожен вказаний арил, гетероарил, аралкіл і гетероаралкіл незалежно є необов'язково заміщеним однією-трьома групами R^7 . В іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є арилом або гетероарил, причому кожен арил або гетероарил необов'язково заміщений однією-трьома групами R^7 . В іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є 6-членним арилом або 5-6-членним гетероарилом, який відрізняється тим, що вказаний арил або гетероарил необов'язково заміщений однією-трьома групами R^7 . У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є:



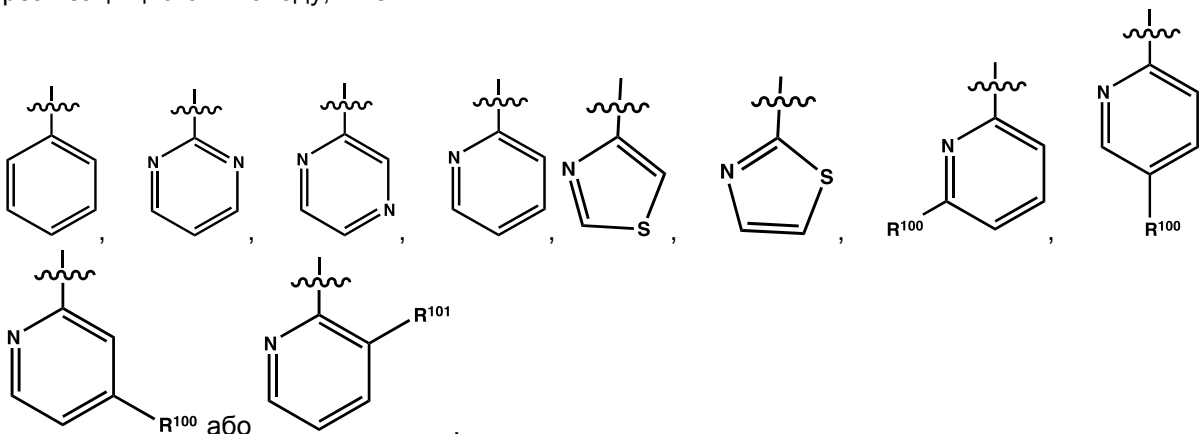
де кожен член R^4 необов'язково заміщений однією або двома групами R^7 і кожний R^7 незалежно є F, Cl, метилом, CF_3 , CN, OMe або $N(R^6)_2$. У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є:



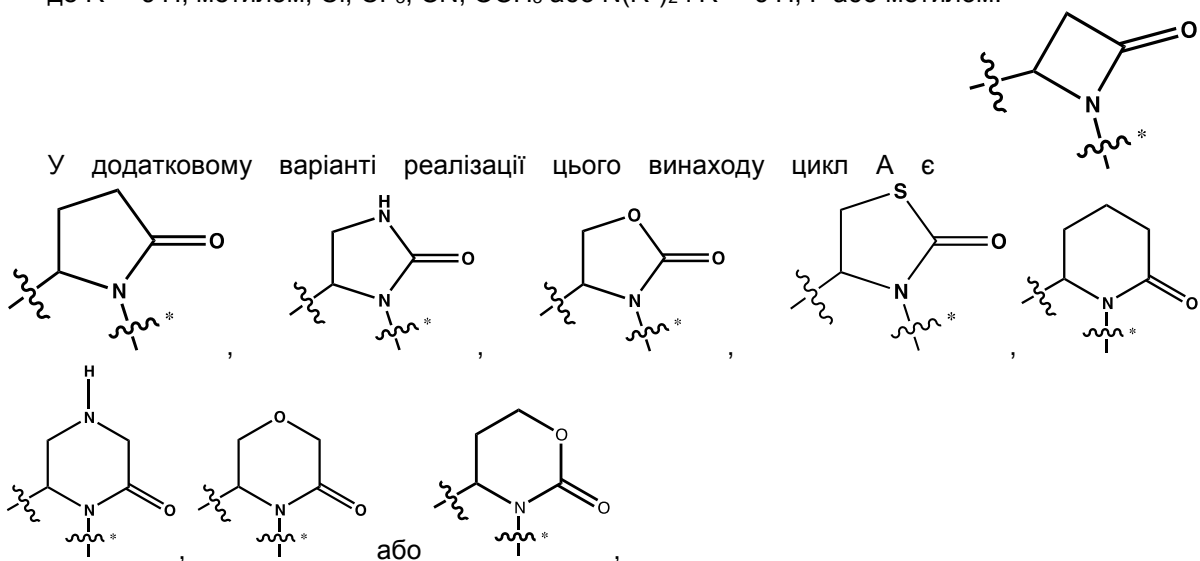
де кожний R^{100} незалежно є H, метилом, F, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 або $N(R^6)_2$. У ще одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу R^4 є:



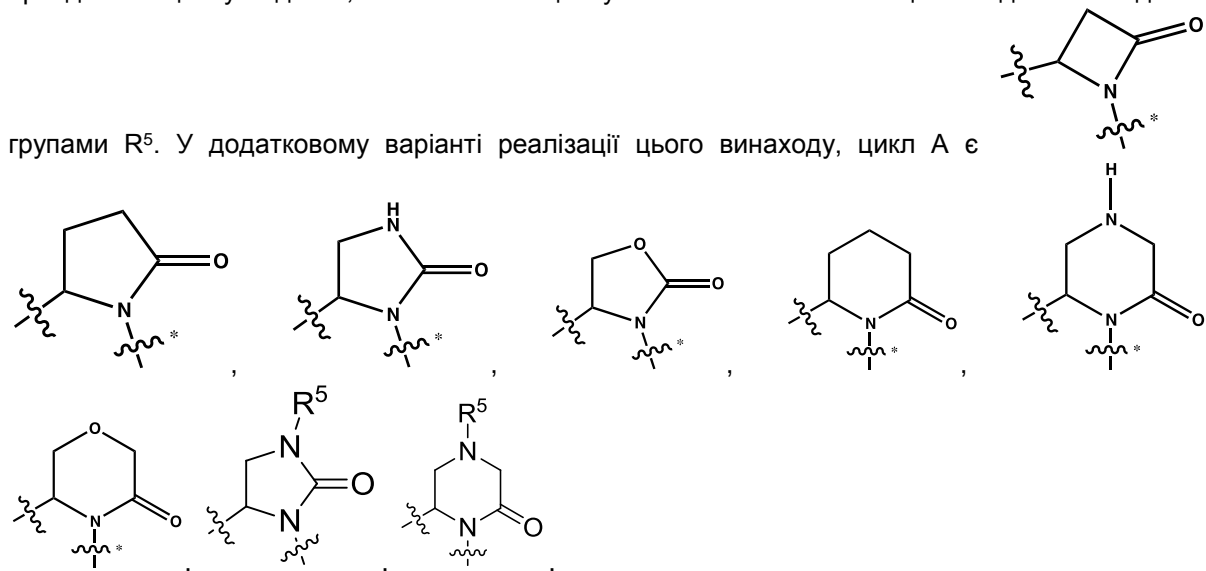
де R^{100} є H, метилом, F, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 або $N(R^6)_2$. У ще одному додатковому варіанті реалізації цього винаходу, R^4 є:



де R^{100} є H, метилом, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 або $N(R^6)_2$ і R^{101} є H, F або метилом.

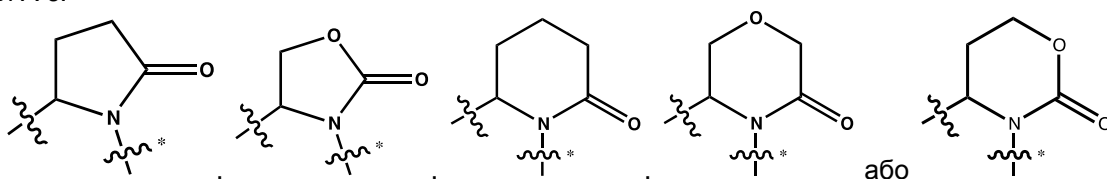


5 де позначає приєднання циклу А до амідного фрагмента формули і позначає приєднання циклу А до R^4 ; а кожен член циклу А необов'язково заміщений однією або двома

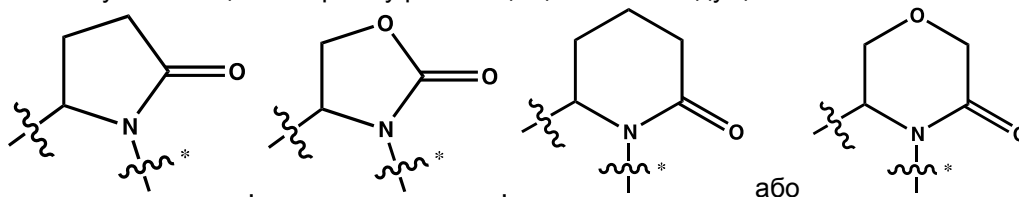


10 де позначає приєднання циклу А до амідного фрагмента формули і позначає приєднання циклу А до R^4 ; а кожен член циклу А необов'язково заміщений однією або двома групами R^5 . У одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу кожний R^5 незалежно є галогеном; $-OR^6$; алкіл $-C(O)C_1-C_4$; алкіл C_1-C_4 , необов'язково заміщеним $-OR^6$; карбоцикл $-C_3-C_5$, необов'язково заміщеним однією або двома групами R^6 ; алкіл $-C_1-C_4$ алкіл- $C(O)O-C_1-C_4$; або

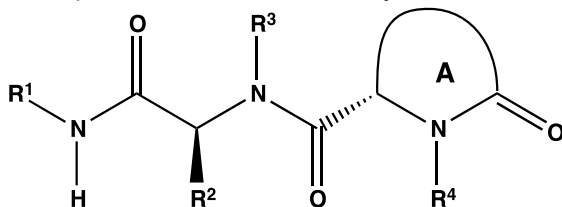
15 алкіл $-C(O)O-C_1-C_4$. У одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу кожний R^5 незалежно є $-OH$, $-F$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O$ -трет-бутилом, циклопропілом, метилом або $-C(O)CH_3$. В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу кожний R^5 незалежно є метилом або $-C(O)CH_3$. В іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу цикл А є:



У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу цикл А є:

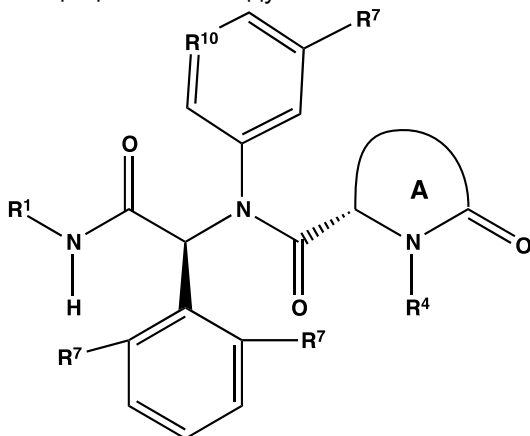


Також за умови, що сполука має формулу II або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де R^1 , R^2 , R^3 , цикл А і R^4 визначені у формулі I або в будь-якому з вищезгаданих варіантів реалізації цього винаходу.



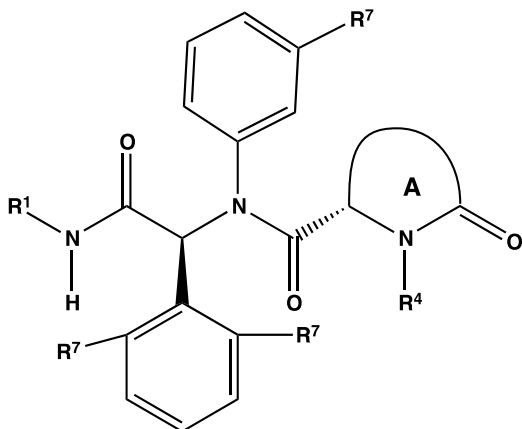
формула II

Також за умови, що сполука має формулу II-а або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де R^1 , R^4 , цикл А і R^7 визначені у формулі I або в будь-якому з вищезгаданих варіантів реалізації цього винаходу.



формула II-а

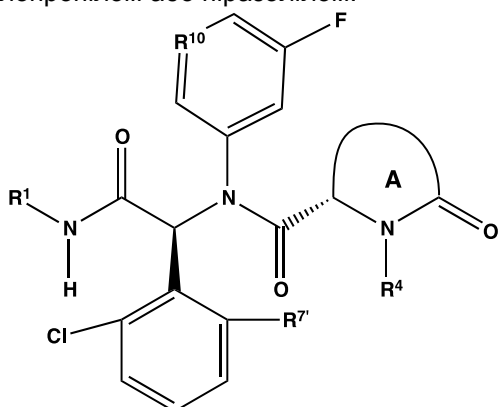
Також за умови, що сполука має формулу II-а-1 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де R^1 , R^4 , цикл А і R^7 визначені у формулі I або в будь-якому з вищезгаданих варіантів реалізації цього винаходу, а R^{10} є CR^{11} або N, де R^{11} є -F, - SO_2NH_2 , - SO_2CH_3 , -CN, метокси, - OCH_2OH , - CH_2OH , - $SO_2N(CH_3)_2$, - SO_2NHCH_3 , - $NHSO_2CH_3$, - CH_2CH_2OH , - $N(CH_3)_2$, трет-бутилом, циклопропілом, - $C(OH)(CH_3)_2$, - OCF_3 , - $OCHF_2$, -О-циклопропілом, -1-метил-циклопропілом або піразолілом.



формула II-а-1

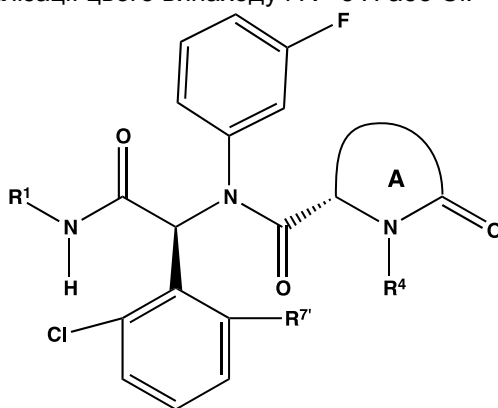
Також за умови, що сполука має формулу II-b або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де R^1 , R^4 , і цикл А визначені у формулі I або в будь-якому з вищезгаданих варіантів реалізації цього винаходу; R^7 є H або Cl; і R^{10} є CR^{11} або N, де R^{11} є -F, - SO_2NH_2 , - SO_2CH_3 , -CN, метокси, - OCH_2OH , - CH_2OH , - $SO_2N(CH_3)_2$, - SO_2NHCH_3 , - $NHSO_2CH_3$, - CH_2CH_2OH , - $N(CH_3)_2$, трет-

бутилом, циклопропілом, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{O}$ -циклопропілом, $-\text{1-метил-циклопропілом}$ або піразолілом.



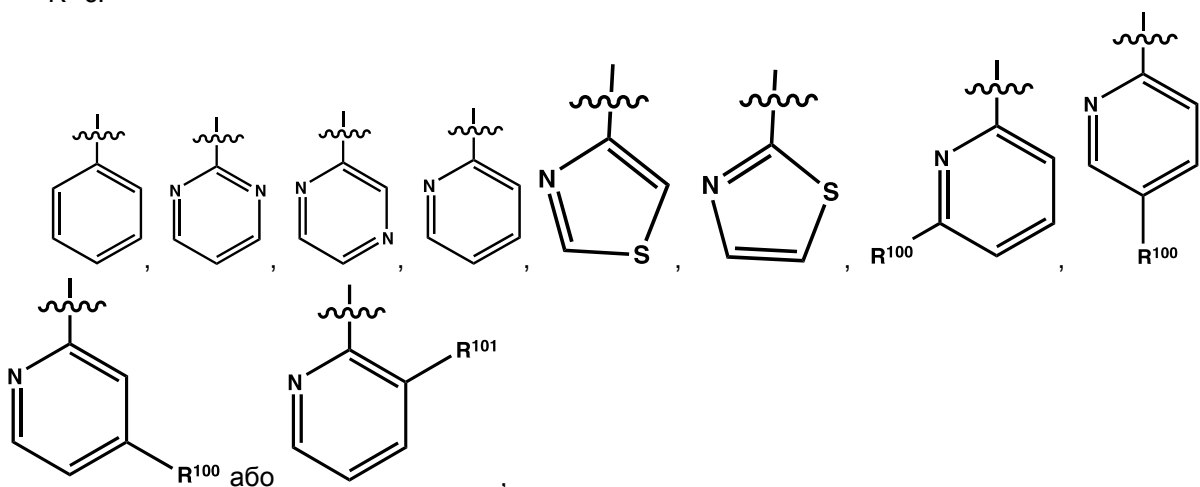
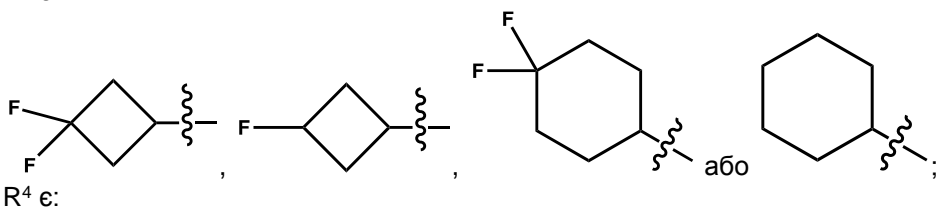
формула II-b

Також за умови, що сполука має формулу II-b-1 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де R^1 , R^4 і цикл А визначені у формулі I або в будь-якому з вищезгаданих варіантів реалізації цього винаходу і $\text{R}^{7'}$ є H або Cl.

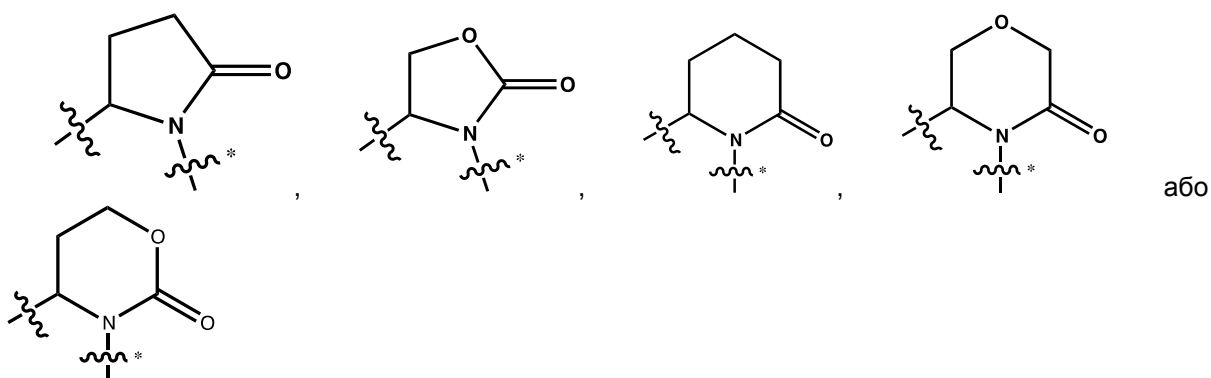


формула II-b-1

У окремому варіанті реалізації формули II, II-a, II-a-1, II-b або II-b-1 R^1 є:



де R^{100} є H, метилом, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 або $\text{N}(\text{R}^6)_2$ і R^{101} є H, F або метилом;
цикл А є:



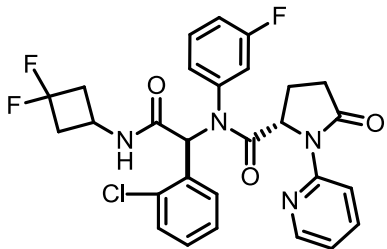
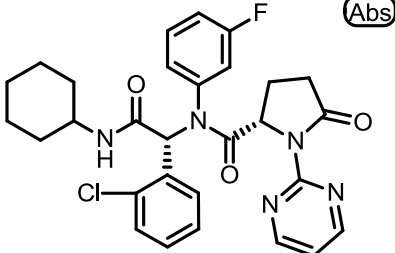
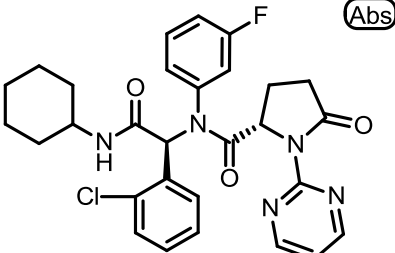
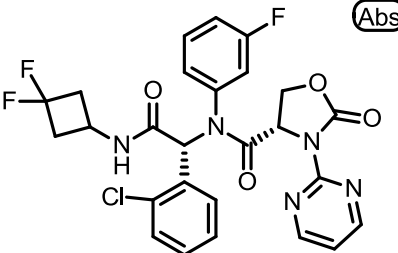
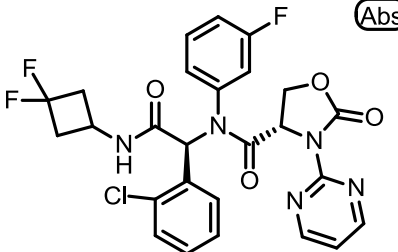
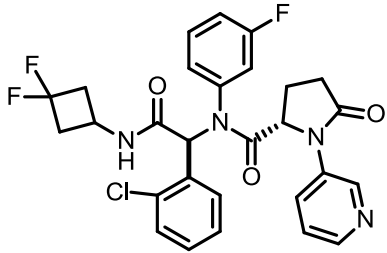
Додаткові варіанти реалізації цього винаходу, представлені тут, містять комбінації одного або конкретніших варіантів реалізації цього винаходу, описаних вище.

5 У додатковому варіанті реалізації цього винаходу сполука формули I, що наводиться як приклад, зображена нижче у Таблиці 1.

Таблица 1

№ спол.	Структура
1	
2	
3	
4	

Таблиця 1

№ спол.	Структура
5	
6	 (Abs)
7	 (Abs)
8	 (Abs)
9	 (Abs)
10	

Таблиця 1

№ спол.	Структура
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Таблица 1

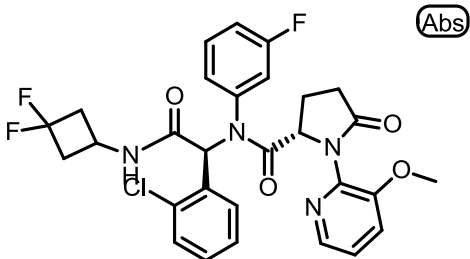
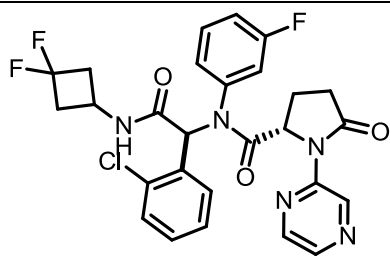
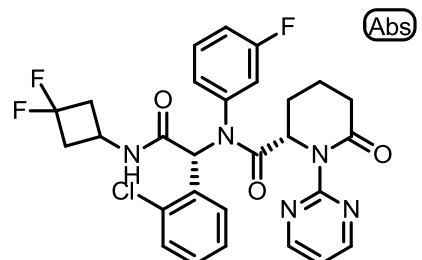
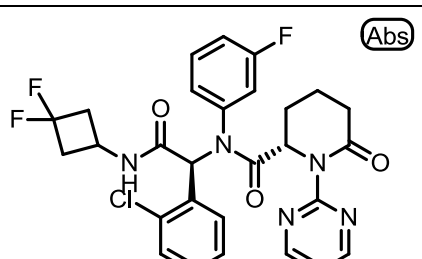
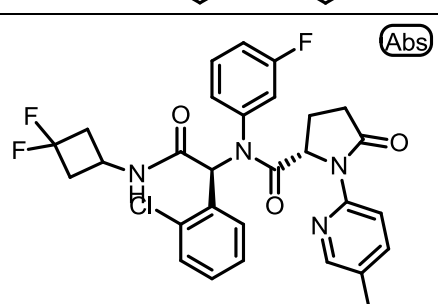
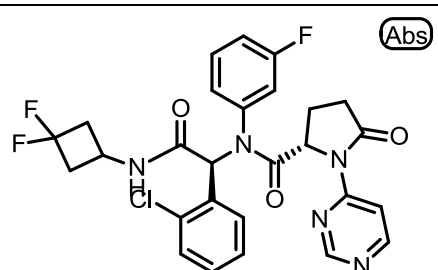
№ спол.	Структура
17	
18	
19	
20	
21	
22	

Таблица 1

№ спол.	Структура
23	
24	
25	
26	
27	
28	

Таблица 1

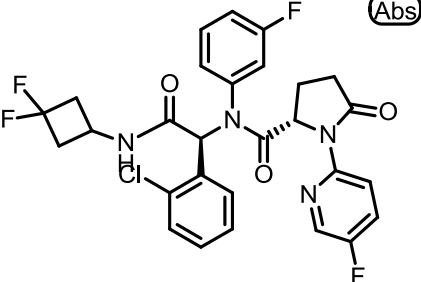
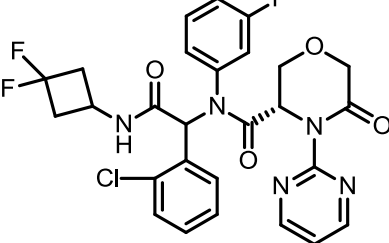
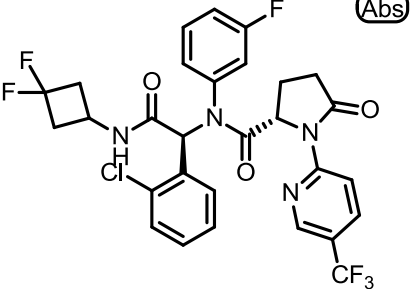
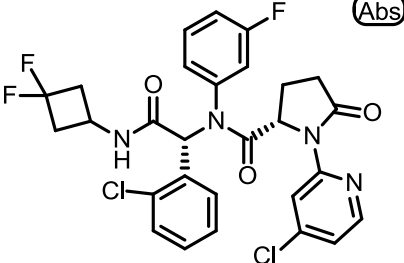
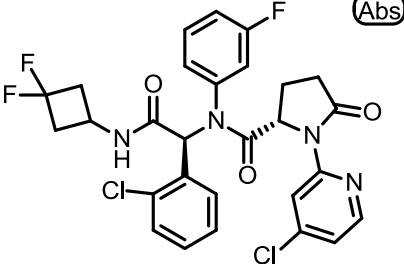
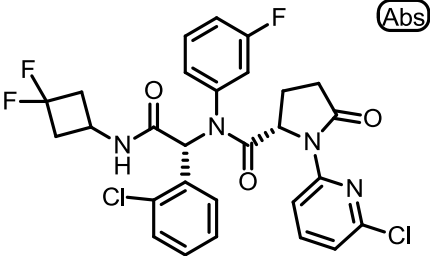
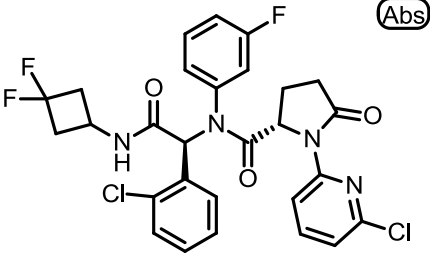
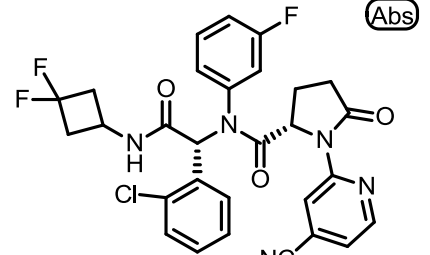
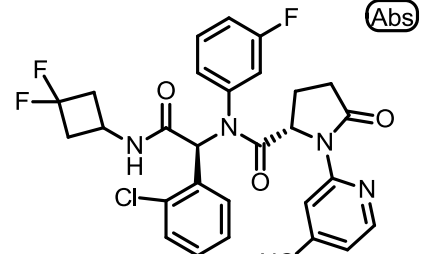
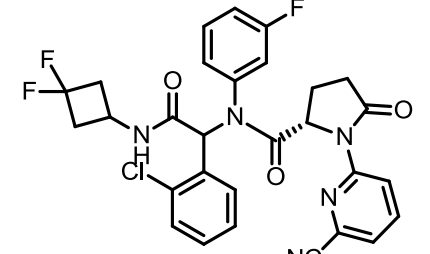
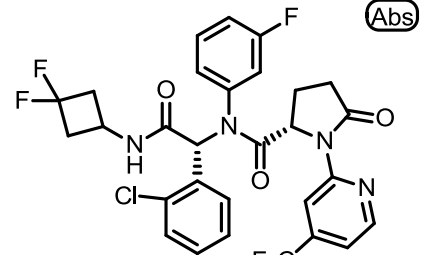
№ спол.	Структура
29	
30	
31	
32	
33	

Таблица 1

№ спол.	Структура
34	
35	
36	
37	
38	
39	

Таблиця 1

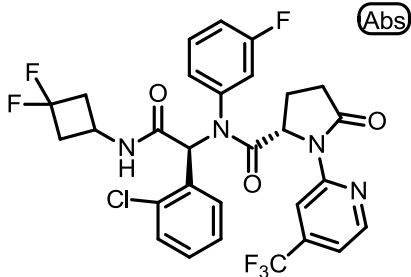
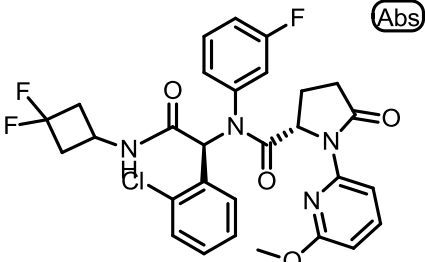
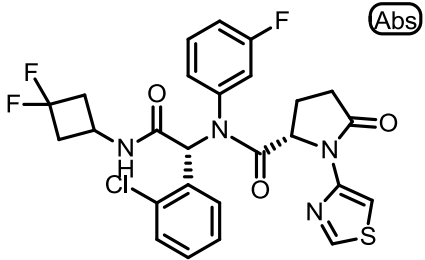
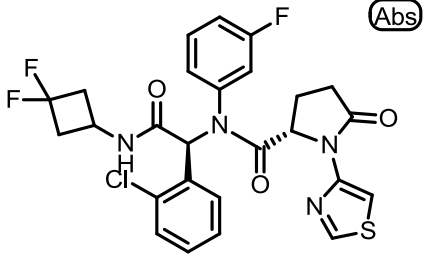
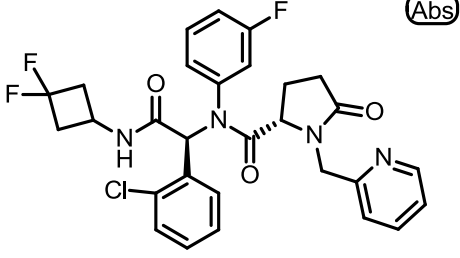
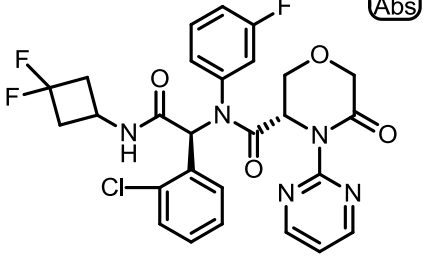
№ спол.	Структура
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Таблица 1

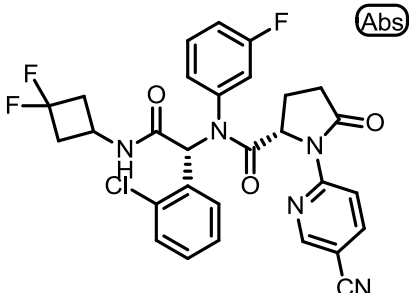
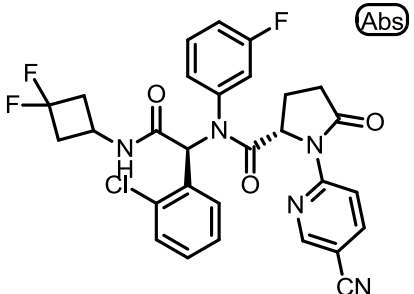
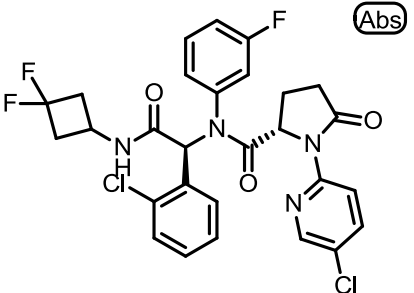
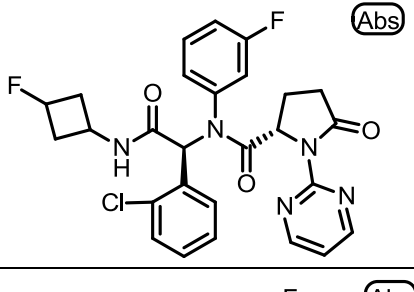
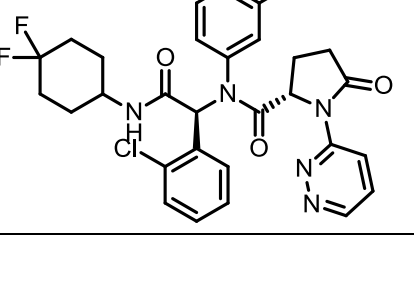
№ спол.	Структура
46	
47	
48	
49	
50	

Таблица 1

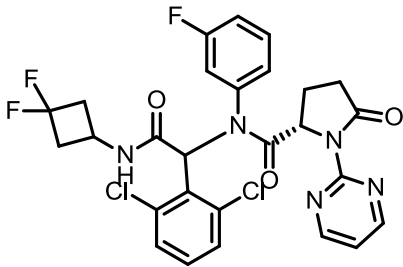
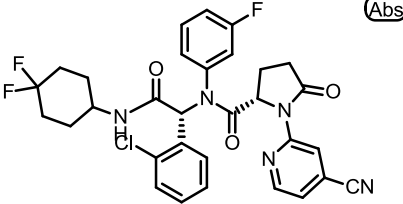
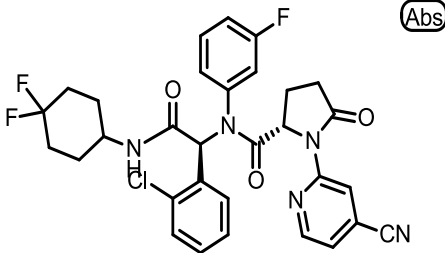
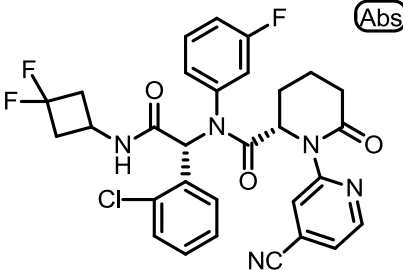
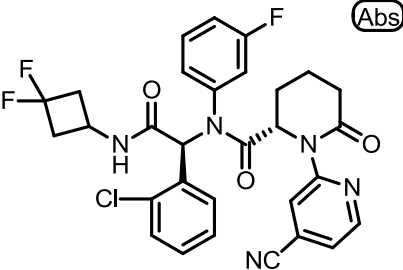
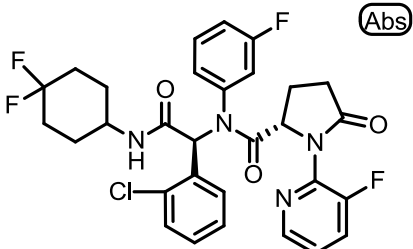
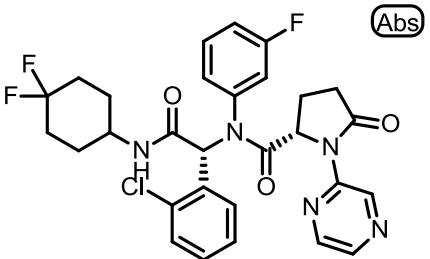
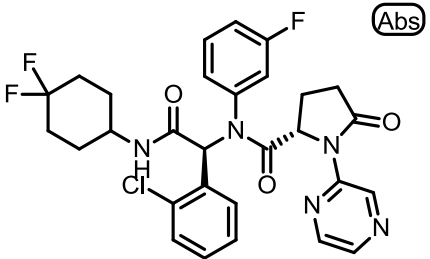
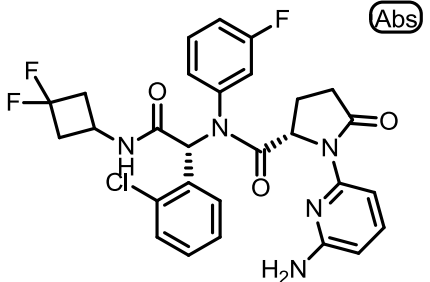
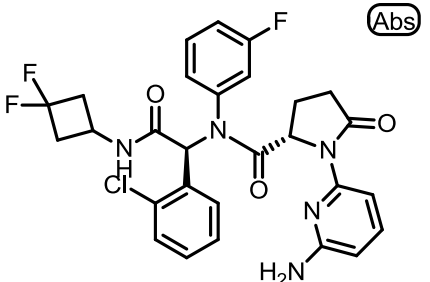
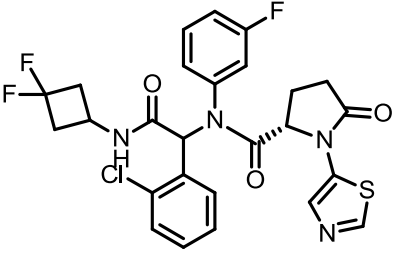
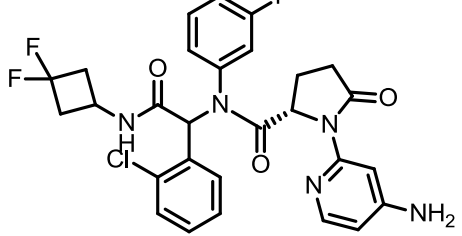
№ спол.	Структура
51	
52	
53	
54	
55	
56	

Таблица 1

№ спол.	Структура
57	
58	
59	
60	
61	
62	

Таблиця 1

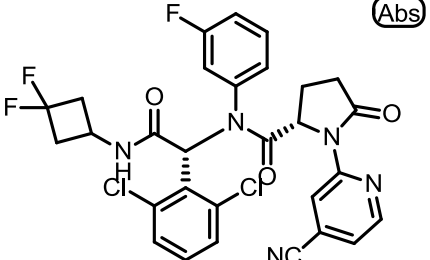
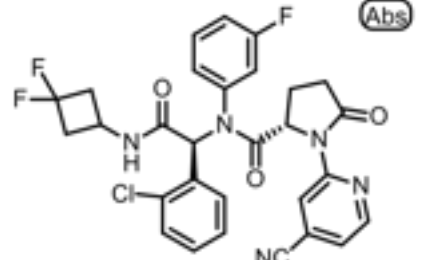
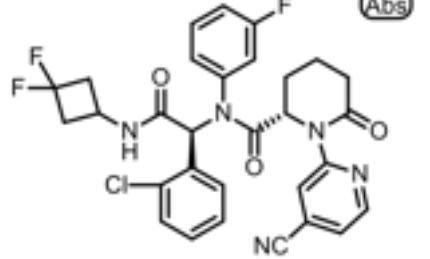
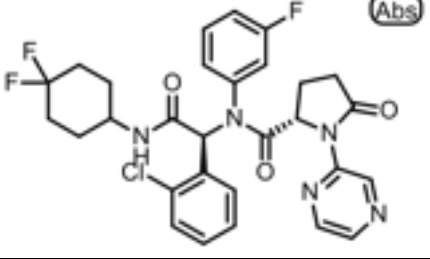
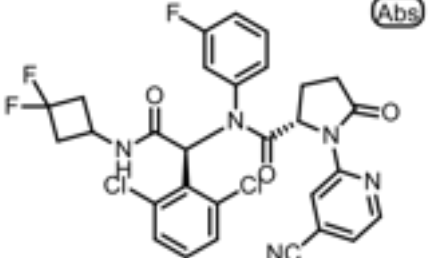
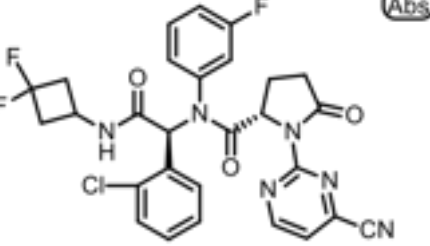
№ спол.	Структура
63	
64	
65	
66	
67	
68	

Таблица 1

№ спол.	Структура
69	
70	
71	
72	
73	
74	

Таблица 1

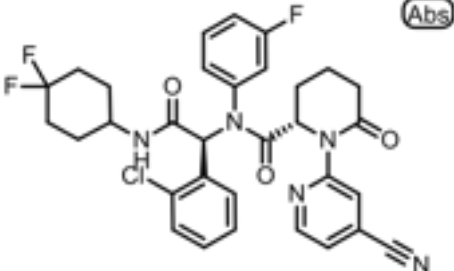
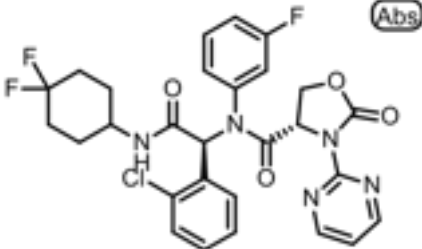
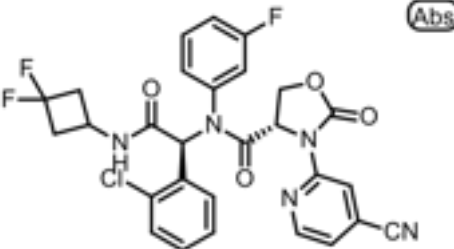
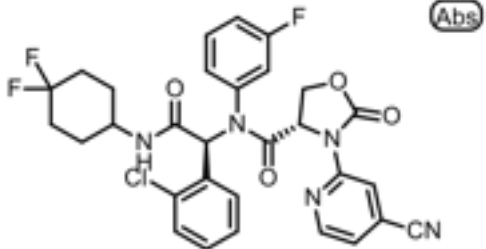
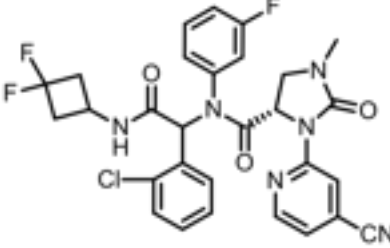
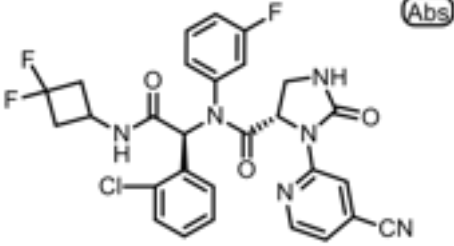
№ спол.	Структура
75	
76	
77	
78	
79	
80	

Таблица 1

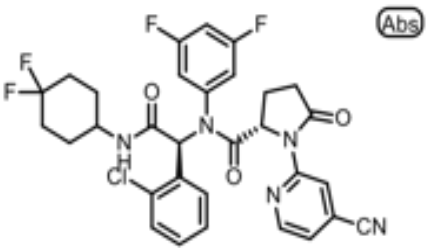
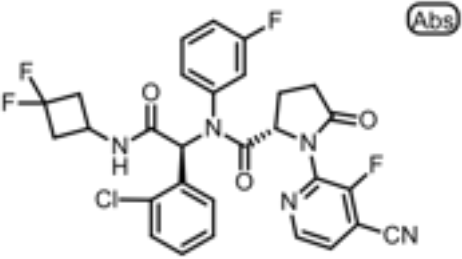
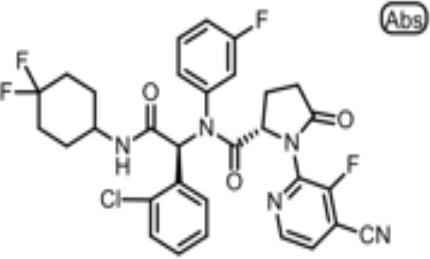
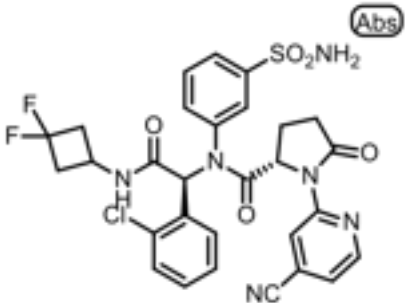
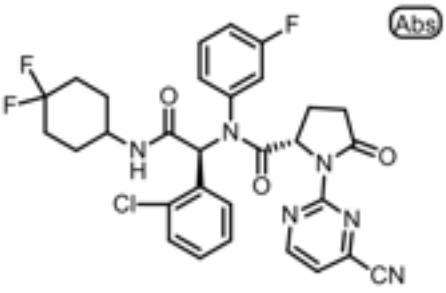
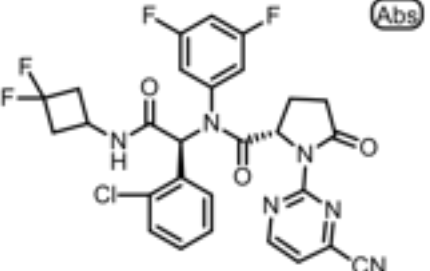
№ спол.	Структура
81	
82	
83	
84	
85	
86	

Таблица 1

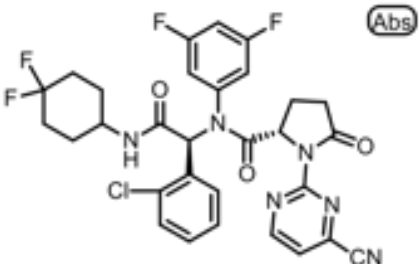
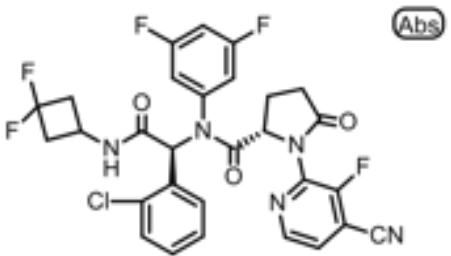
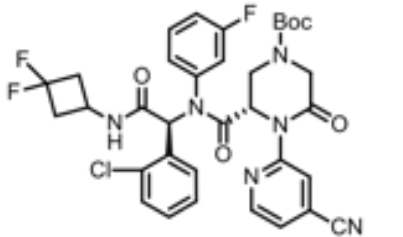
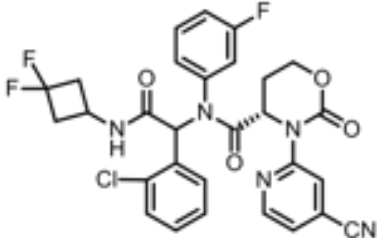
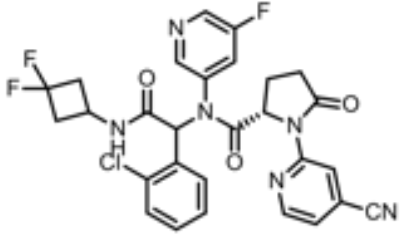
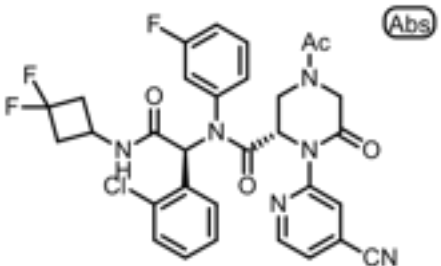
№ спол.	Структура
87	
88	
89	
90	
91	
92	

Таблица 1

№ спол.	Структура
93	<div>(Abs)</div>
94	
95	
96	
97	<div>(Abs)</div>

Таблица 1

№ спол.	Структура
98	<div style="text-align: right;">(Abs)</div>
99	<div style="text-align: right;">(Abs)</div>
100	<div style="text-align: right;">(Abs)</div>
101	<div style="text-align: right;">(Abs)</div>
102	<div style="text-align: right;">(Abs)</div>

Таблица 1

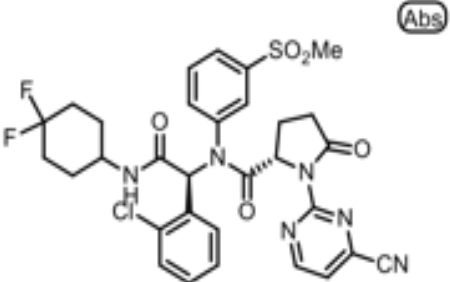
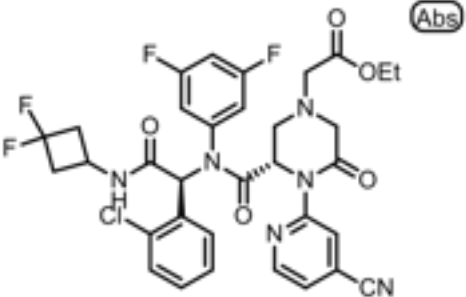
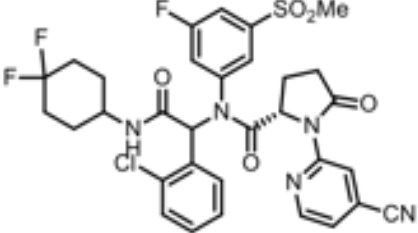
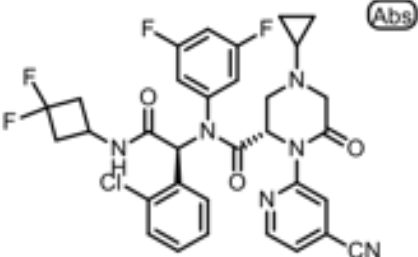
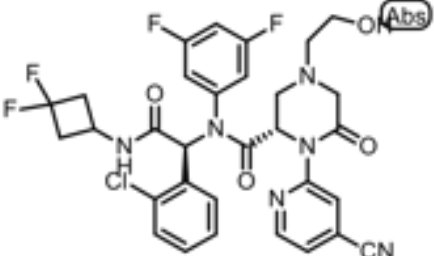
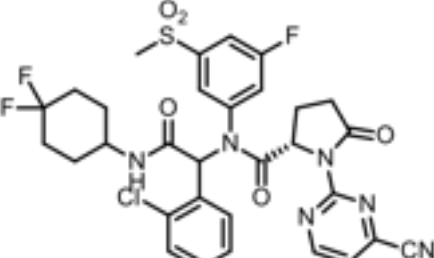
№ спол.	Структура
103	
104	
105	
106	
107	
108	

Таблица 1

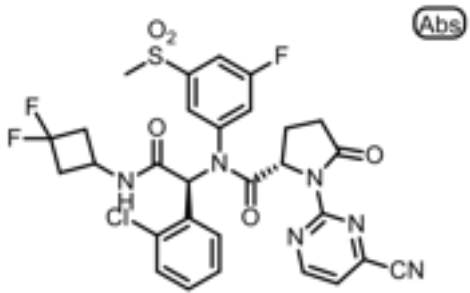
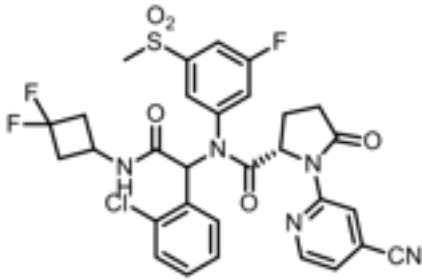
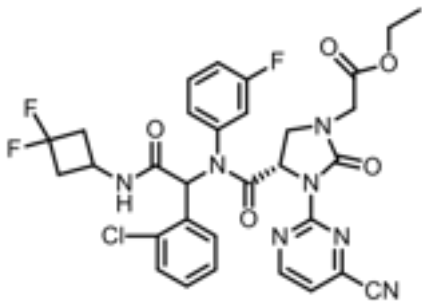
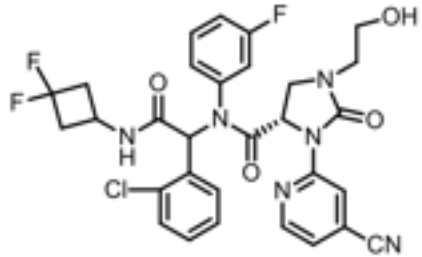
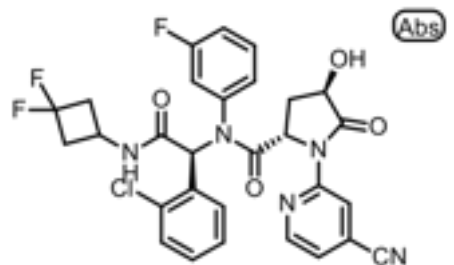
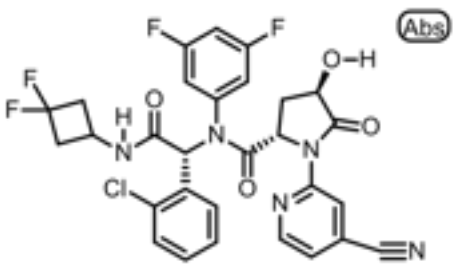
№ спол.	Структура
109	
110	
111	
112	
113	
114	

Таблица 1

№ спол.	Структура
115	
116	
117	
118	
119	
120	

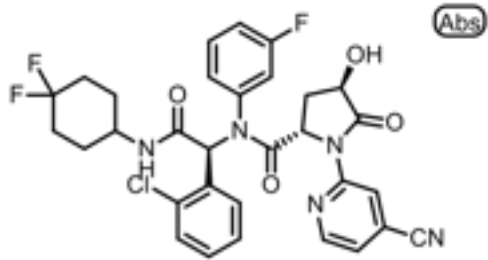
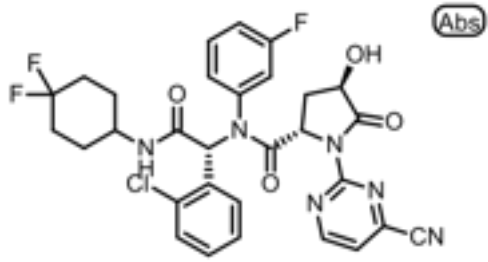
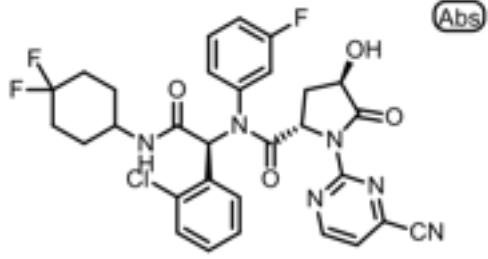
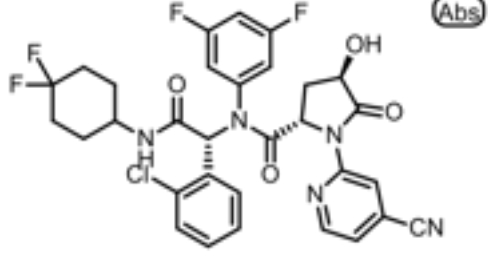
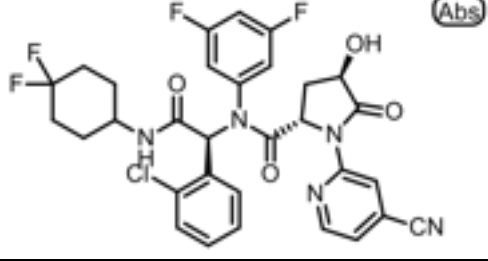
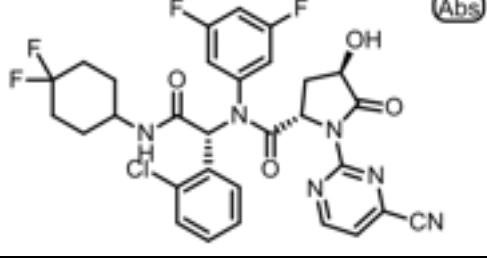
№ спол.	Структура
121	
122	
123	
124	
125	
126	

Таблица 1

№ спол.	Структура
127	
128	
129	
130	
131	
132	

Таблица 1

№ спол.	Структура
133	
134	
135	
136	
137	
138	

Таблица 1

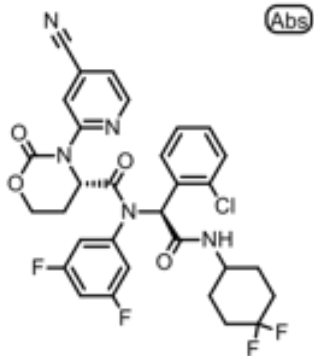
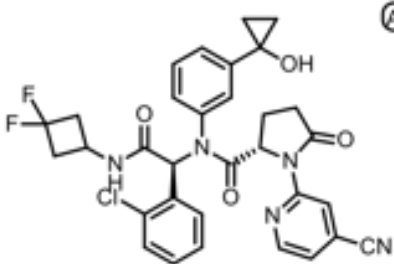
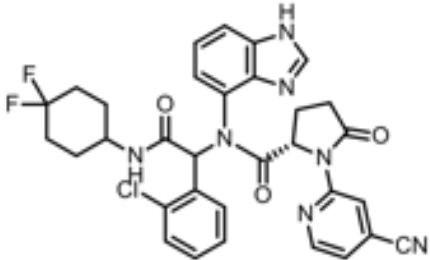
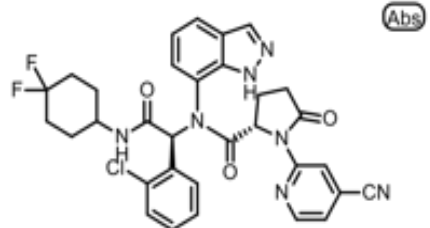
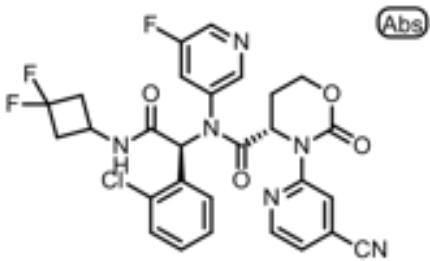
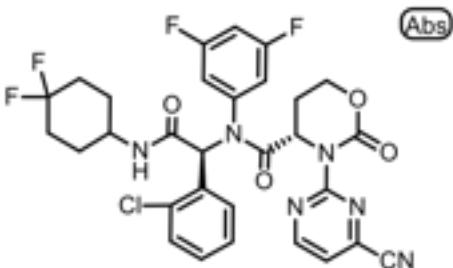
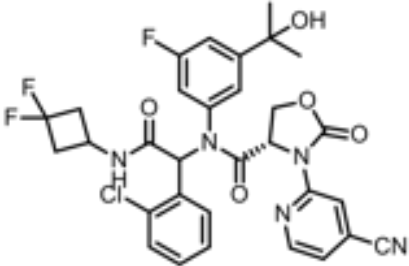
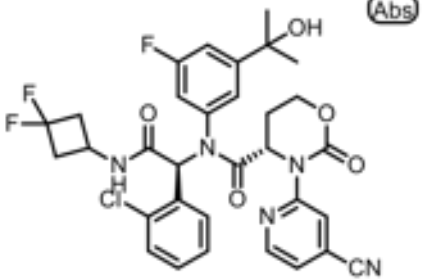
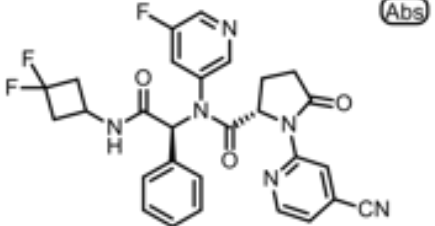
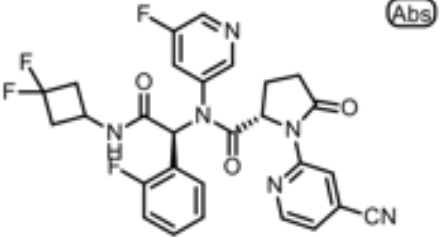
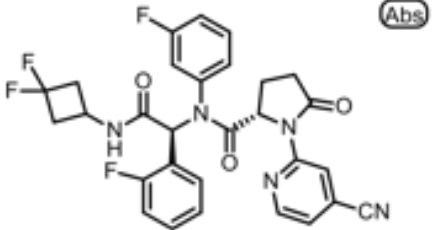
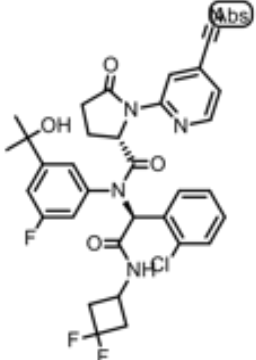
№ спол.	Структура
139	 (Abs)
140	 (Abs)
141	
142	 (Abs)
143	 (Abs)
144	 (Abs)

Таблица 1

№ спол.	Структура
145	
146	
147	
148	
149	
150	

Таблиця 1

№ спол.	Структура
151	
152	
153	
154	
155	
156	

Таблица 1

№ спол.	Структура
157	
158	
159	
160	
161	
162	

Таблица 1

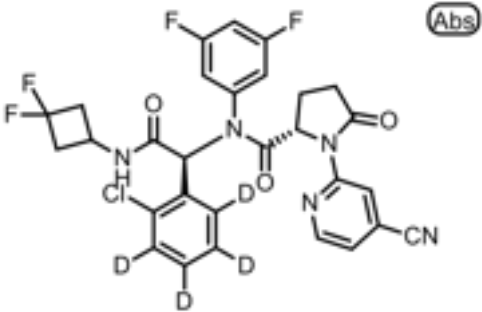
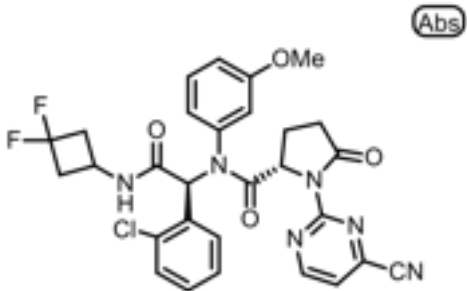
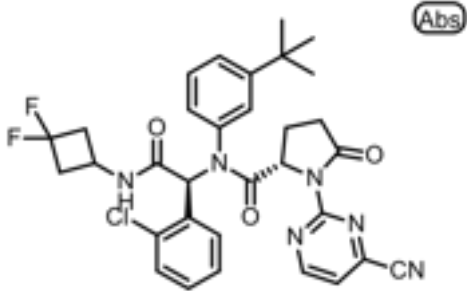
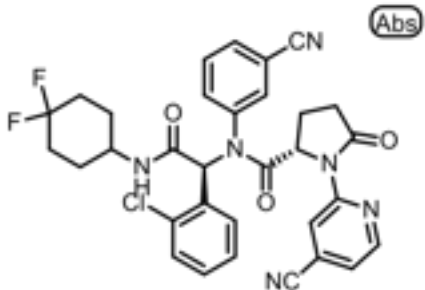
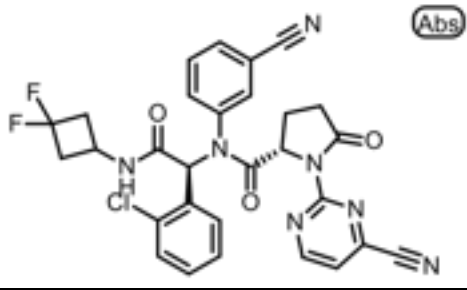
№ спол.	Структура
163	
164	
165	
166	
167	

Таблица 1

№ спол.	Структура
168	
169	
170	
171	
172	
173	

Таблица 1

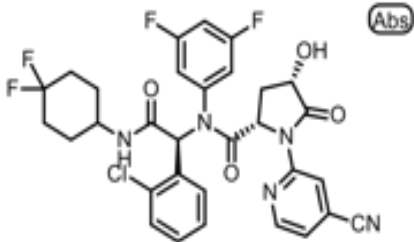
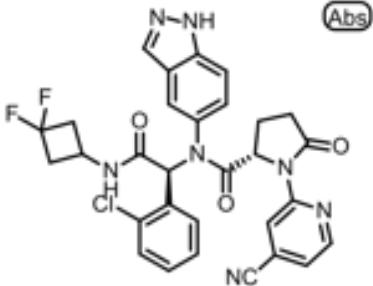
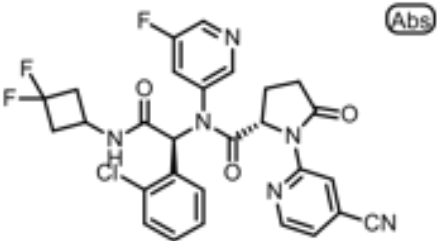
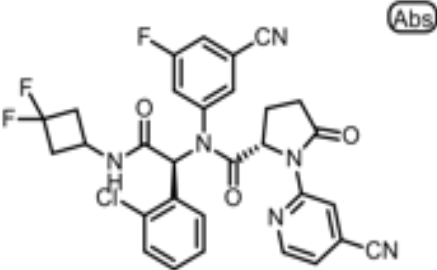
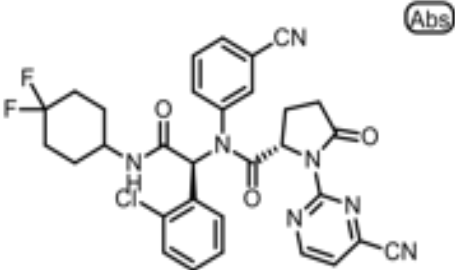
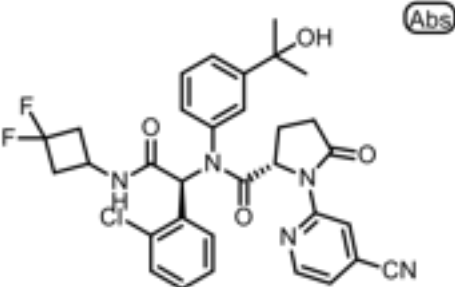
№ спол.	Структура
174	
175	
176	
177	
178	
179	

Таблица 1

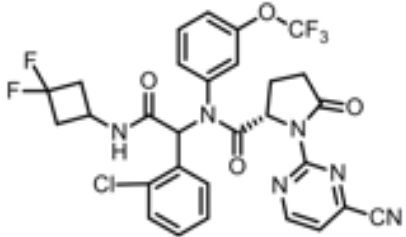
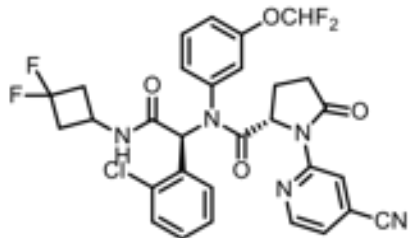
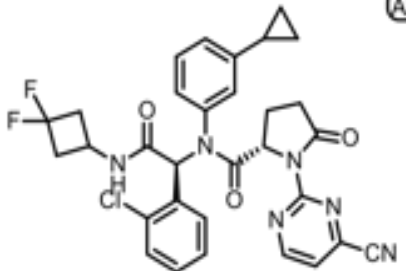
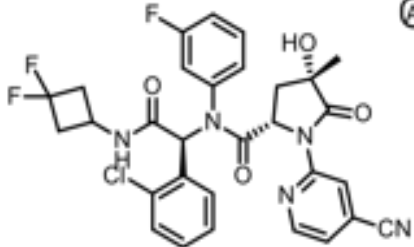
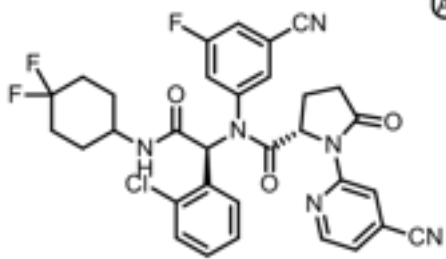
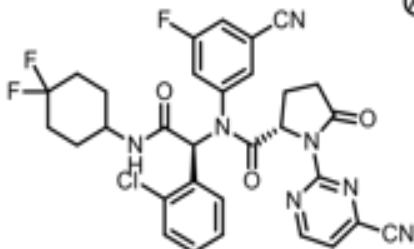
№ спол.	Структура
180	
181	
182	
183	
184	
185	

Таблица 1

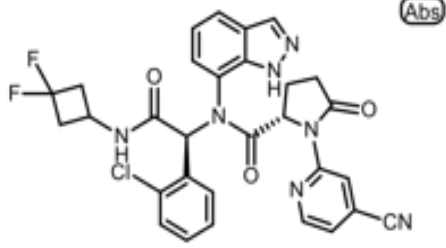
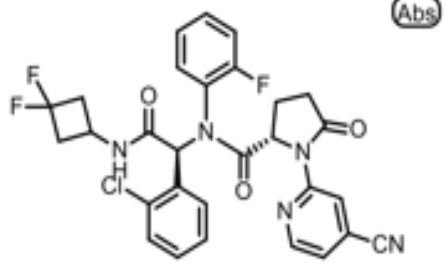
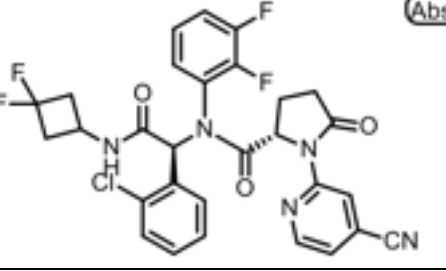
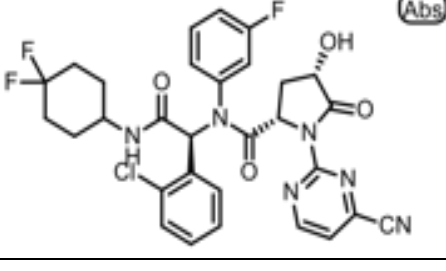
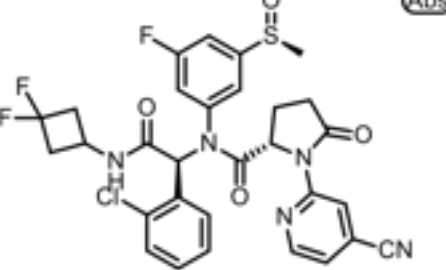
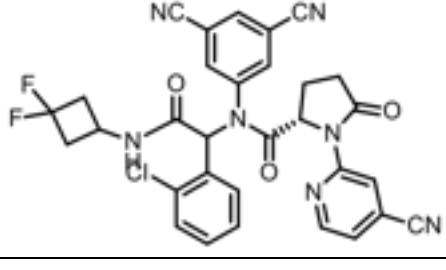
№ спол.	Структура
186	
187	
188	
189	
190	
191	

Таблица 1

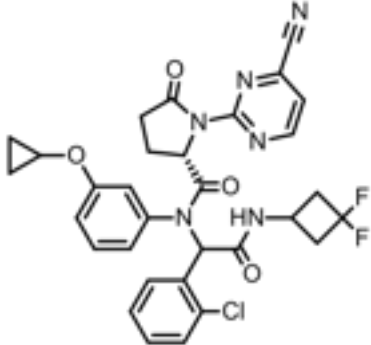
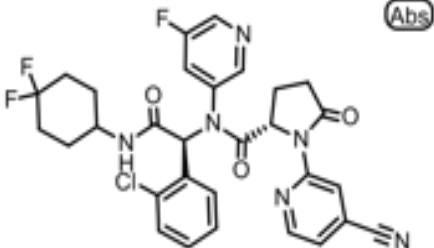
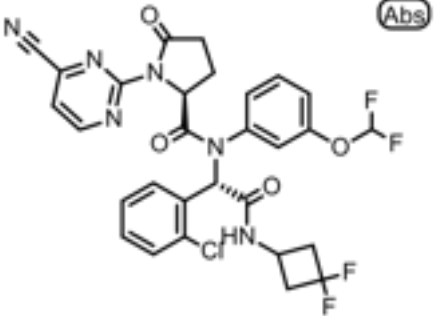
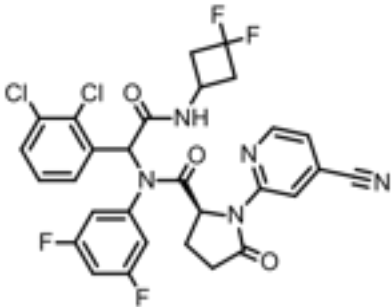
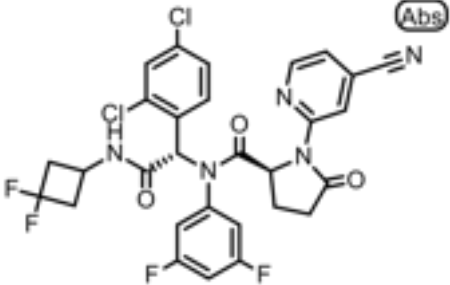
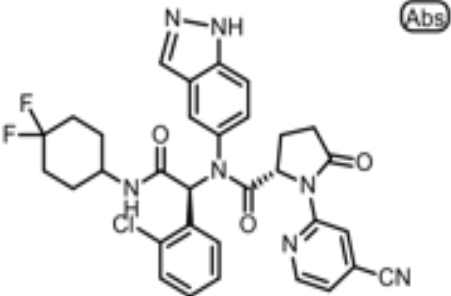
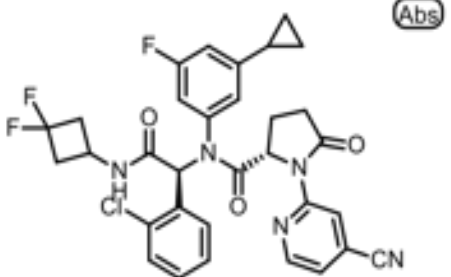
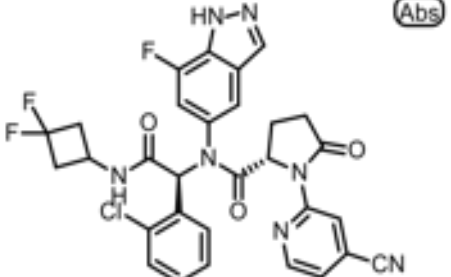
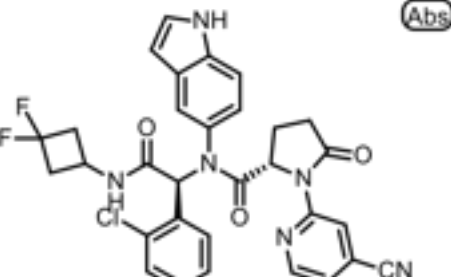
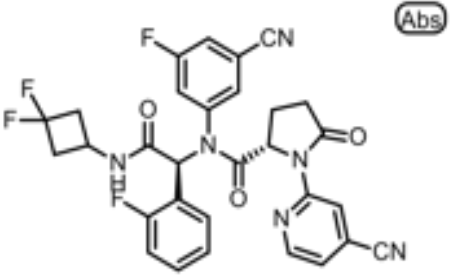
№ спол.	Структура
192	
193	
194	
195	
196	

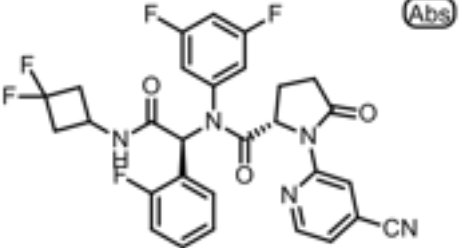
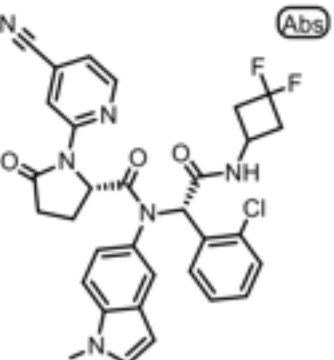
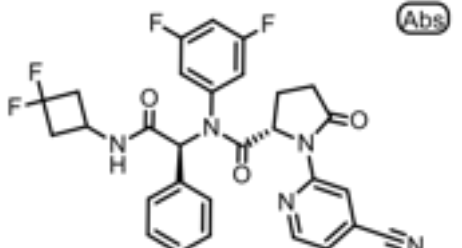
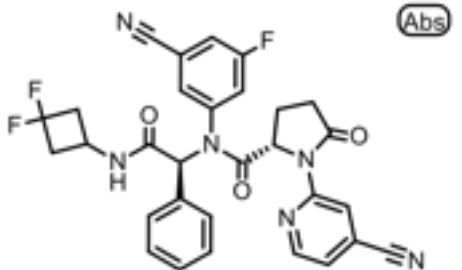
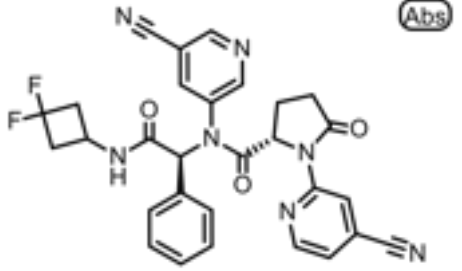
Таблица 1

№ спол.	Структура
197	
198	
199	
200	
201	
202	

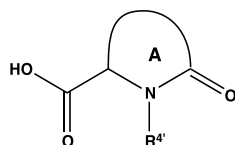
Таблица 1

№ спол.	Структура
203	
204	
205	
206	
207	

Таблиця 1

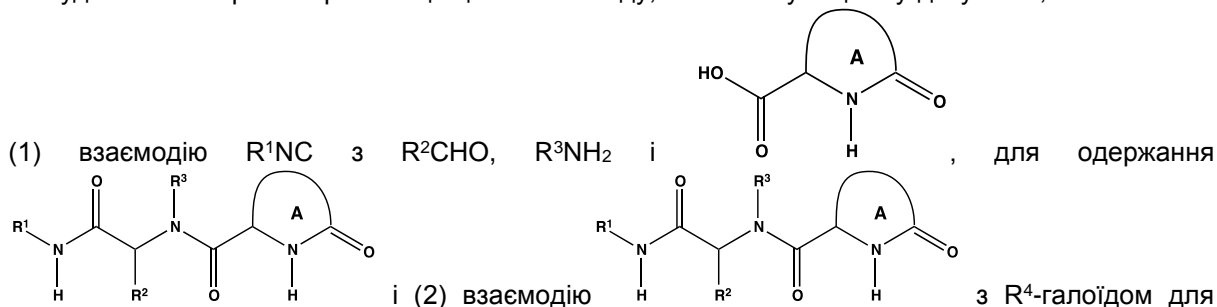
№ спол.	Структура
208	
209	
210	
211	
212	

Наведене в цьому документі також є способами одержання сполуки формули I або сполуки за будь-яким з варіантів реалізації цього винаходу, описаних у цьому документі, які містять



взаємодію R^1NC з R^2CHO , R^3NH_2 і R^4 , де R^4 є H або R^4 , а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і цикл A визначені у Формулі I або в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу, описаних у цьому документі. В одному аспекті попередніх способів, R^4 є алкілом.

Також, наведене у цьому документі є способами одержання сполуки формули I або сполуки за будь-яким з варіантів реалізації цього винаходу, описаному в цьому документі, який містить



держання R^1NC з R^2CHO , R^3NH_2 і R^4 ; де R^4 є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом; і R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і цикл A визначені у Формулі I або в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу, описаному в цьому документі. В одному аспекті попередніх способів R^4 є арилом або гетероарилом, кожен з яких незалежно заміщений однією-трьма групами R^7 . В іншому аспекті попереднього способу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і цикл A визначені в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за цим документом.

Сполуки за цим винаходом можуть містити один або більше асиметричних центрів і, отже, існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, скалеміних сумішей і діастереомерних сумішей, а також окремих енантіомерів або часткових стереоізомерів, які є практично вільними від іншого можливого енантіомера або стереоізомера. Термін "практично вільний від інших стереоізомерів", який використовують у цьому документі, позначає препарат, збагачений сполукою, яка має вибрану стереохімію по одному або більше вибраному стереоцентру на щонайменше близько 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або 99 %. Термін "збагачений" позначає те, що щонайменше позначений процентний вміст препарату є сполукою, яка має вибрану стереохімію по одному або більше вибраному стереоцентру. Способи одержання або синтезування часткового енантіомера або стереоізомера в разі даної сполуки відомі у поточному рівні техніки і можуть бути застосовані практично відносно кінцевих сполук або відносно первинного матеріалу або інтермедіатів.

У окремому варіанті реалізації цього винаходу сполука збагачена специфічним стереоізомером на щонайменше близько 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або 99 %.

Сполуки формул I, II, II-a, II-a-1, II-b або II-b-1 можуть також містити одне або більше ізотопне заміщення. Наприклад, H може бути присутнім у будь-якій ізотопічній формі, у тому числі 1H , 2H (D або дейтерій), і 3H (T або тритій); C може бути присутнім у будь-якій ізотопічній формі, у тому числі ^{12}C , ^{13}C , і ^{14}C ; O може бути присутнім у будь-якій ізотопічній формі, у тому числі ^{16}O і ^{18}O ; і так далі. Наприклад, сполука збагачена специфічною ізотопічною формою H, C і O на щонайменше близько 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або 99 %.

Якщо не вказане інше, за умови, що розкрити сполуку називають або зображують за допомогою структури без визначення стереохімії і має один або більше хіральних центрів, само собою зрозуміло, що це використовується для представлення всіх можливих стереоізомерів сполуки.

Сполуки за цим винаходом можуть також бути представлені в різних таутомерних формах, у подібних випадках цей винахід визначено містить усі таутомерні форми сполук, описаних у цьому документі, навіть якщо може бути представлена лише окрема таутомерна форма (напр., якщо алкілування циклічної системи може призводити до алкілуванню за декількома сайтами, цей винахід визначено містить усі продукти подібної реакції). Всі подібні ізомерні форми подібних сполук визначено містяться у цьому винаході.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути отримані за допомогою методик, описаних у прикладах, і інших аналогічних способів, відомих фахівцеві у даній області техніки. Сполуки, отримані за допомогою будь-якої зі схем, наведених нижче, можуть бути додатково змінені (напр., за допомогою додавання замісників у кільце, і так далі) для того, щоб отримати додаткові сполуки. Специфічні підходи і сполуки, представлені в цьому документі, не призначені для обмеження. Придатність хімічної групи в структурі сполуки для застосування у синтезі іншої сполуки знаходиться у межах знань будь-якого фахівця у даній області техніки. Перетворення синтетичної хімії і методології захисних груп (захист і зняття) застосовні при синтезуванні застосовних сполук, відомих у поточному рівні техніки, і містять, наприклад, ті, які описані в Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); і Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) і подальші їх видання.

Комбінаціями замісників і змінними, передбаченим цим винаходом, є лише ті, що призводять до утворення стабільних сполук.

Для одержання, очищення, та/або обробки відповідної солі активної сполуки може бути зручною або бажаною, наприклад, фармацевтично прийнятна сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей описані в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19.

Наприклад, якщо сполука є аніонною або має функціональну групу, яка може бути аніонною (напр., -COOH може бути -COO-), то сіль може бути утворена прийнятним катіоном. Приклади прийнятних неорганічних катіонів містять, але без обмеження ними, іони лужних металів, таких як Na⁺ і K⁺, лужноземельні катіони, такі як Ca²⁺ і Mg²⁺, і інші катіони, такі як Al³⁺. Приклади прийнятних органічних катіонів містять, але без обмеження ними, іон амонію (тобто, NH₄⁺) і заміщені іони амонію (напр., NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Приклади окремих прийнятних заміщених іонів амонію є отриманими з: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну і трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом четвертинного іона амонію в загальному вигляді є N(CH₃)₄⁺.

Якщо сполука є катіонною або має функціональну групу, яка може бути катіонною (напр. -NH₂ можливо -NH₃⁺), то сіль може бути утворена прийнятним аніоном. Приклади прийнятних неорганічних аніонів містять, але без обмеження ними, отримані з неорганічних кислот: хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої, сірчаної, сірчанокислої, азотної, азотистої, фосфорної і фосфористої.

Приклади прийнятних органічних аніонів містять, але без обмеження ними, отримані з органічних кислот: 2-ацетіоксибензойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфорульфонової, коричної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюконтонової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гідроксималеїнової, гідроксинафталінкарбонової, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лауринової, малеїнової, яблучної, метансульфонової, муцинової, олеїнової, щавлевої, пальмітинової, памової, пантотенової, фенілоцтової, фенілсульфонової, пропіонової, піровиноградної, саліцилової, стеаринової, бурштинової, сульфанілової, винної, толуолсульфонової і валеріанової. Приклади прийнятних полімерних органічних аніонів містять, але без обмеження ними, отримані з полімерних кислот: дигаллової кислоти, карбоксиметилцелюлози.

Якщо не вказане інше, то посилання на конкретну сполуку також містить їх сольові форми.

Композиції і шляхи введення

Сполуки, які використовують у способах, описаних у цьому документі, можуть бути складені разом з фармацевтично прийнятним носієм або ад'ювантом у фармацевтично прийнятну композицію перед тим, як їх вводять суб'єктові. У додатковому варіанті реалізації цього винаходу, подібні фармацевтично прийнятні композиції, крім того, містять додаткові терапевтичні засоби у кількостях, які є ефективними для досягнення модулювання захворювання або симптомів захворювання, включаючи ті, що описані в цьому документі.

Термін "фармацевтично прийнятний носій або ад'ювант" належить до носія або ад'юванту, який може бути введений суб'єктові разом із сполукою за цим винаходом, який не руйнує їх фармакологічну активність і є нетоксичним, якщо його вводять у дозах, які є достатніми для доставки терапевтичної кількості сполуки.

Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і основи, які можуть використовувати у фармацевтичних композиціях за цим винаходом, містять, але без обмеження ними, іонообмінні смоли, окис алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, системи лікарської доставки, що

самоемульгуються (SEDDS), такі як сукцинат d- α -токоферолполіетиленгліколя 1000, поверхнево-активні речовини, які використовують у лікарських формах, таких як Tween або інші аналогічні полімерні матриці доставки, білки сироватки крові, такі як альбумін людської сироватки, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених жирних кислот рослинного походження, вода, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, двозаміщений фосфорнокислий натрій, вторинний кислий фосфат калію, хлорид натрію, соли цинку, колоїдний двоокис кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, віск, блок-полімери поліетилену-поліоксипропілен, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як α -, β -, і γ -циклодекстрини або хімічно змінені похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, що містять 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини або інші розчинні похідні, також можуть бути переважно використані для підвищення доставки сполук формул, описаних у цьому документі.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть вводити перорально, парентерально, за допомогою спрею для інгаляції, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуару, бажано, шляхом перорального введення або введення за допомогою ін'єкції. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити будь-які звичайні нетоксичні фармацевтично-прийнятні носії, ад'юванти або основи. В окремих випадках, pH композиції може бути встановлене за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для підвищення стабільності складеної сполуки або її форми доставки. Термін парентеральний, який використовують у цьому документі, містить способи підшкірної, внутрішньошкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтраартикулярної, внутрішньоартеріальної, внутрішньосуглобної, інтратеральної, інтратекальної, такої, що вводиться всередину уражених тканин і інтракраніальної ін'єкції або інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді стерильної ін'єкційної форми, наприклад, у вигляді стерильної водної або масляної суспензії, що ін'єктується. Ця суспензія може бути складена відповідно до способів, відомих у даному рівні техніки, з застосуванням прийнятних диспергуючих або зволожуючих засобів (подібних, наприклад, Tween 80) і суспендуючих засобів. Стерильна ін'єкційна форма може також бути стерильним розчином, що ін'єктується, або суспензією в нетоксичному парентеральному прийнятному розчиннику або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних основ і розчинників, які можуть використовувати, присутні манітол, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або живильну суспензію зазвичай використовують стерильні нелеткі масла. З цією метою може бути використана будь-яке легке нелетке масло, що містить синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, придатні для одержання ін'єкційних лікарських засобів, також як і природні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо в їх поліоксіетильованих варіантах. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити довогланцюжковий спиртовий розчинник, диспергуючий засіб, карбоксиметилцелюлозу або аналогічні диспергуючі засоби, які зазвичай використовують у складі фармацевтично прийнятних лікарських форм, таких як емульсії та/або суспензії. Інші поверхнево-активні речовини, що зазвичай використовуються, такі як Tweens або Spans, та/або інші аналогічні емульгуючі засоби, або підсилювачі біодоступності, які зазвичай використовують при виготовленні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можуть бути використані для цілей композиції.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути введені перорально у вигляді будь-якої перорально прийнятної лікарської форми, яка містить, але без обмеження ними, капсули, пігулки, емульсії і водні суспензії, дисперсії і розчини. У разі пігулок для перорального застосування, носії, які зазвичай використовують, містять лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змашуючі засоби, такі як стеарат магнію. У разі перорального введення у формі капсули, використані розчинники містять лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії та/або емульсії вводять перорально, активний інгредієнт, який може бути суспендований або розчинений у масляній фазі, поєднують із емульгуючими та/або суспендують засобами. За бажанням, можуть бути додані деякі підсолоджувачі та/або ароматизуючі та/або забарвлюючі засоби.

В разі ректального введення фармацевтичні композиції за цим винаходом також можуть бути введені у формі супозиторіїв. Ці композиції можуть бути отримані за допомогою змішування сполуки за цим винаходом з прийнятною не подразливою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі, але рідкою при ректальній температурі і, таким чином,

плавитиметься у прямій кишці з вивільненням активних компонентів. Подібні матеріали містять, але без обмеження ними, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

Місцеве введення фармацевтичних композицій за цим винаходом є корисним, коли бажане лікування включає легко доступні для місцевого застосування ділянки або органи. Для застосування місцево на шкіру, фармацевтичні композиції мають бути складені з прийнятною маззю, яка містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в носієві. Носії у разі місцевого введення сполук за цим винаходом містять, але без обмеження ними, мінеральне масло, рідку нафту, білий вазелін, пропіленгліколь, сполуку поліоксіетилену і поліоксипропілена, емульгований віск і воду. Крім того, фармацевтичні композиції можуть бути складені з прийнятним лосьйоном або кремом, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носієві з прийнятними емульгуючими засобами. Прийнятні носії містять, але без обмеження ними, мінеральне масло, сорбітмоностеарат, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодекано́л, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції за цим винаходом також можуть бути місцево застосовані до нижньої частини кишечника у вигляді складу для ректального супозиторія або у вигляді прийнятного складу для клізми. Цей винахід також містить місцево-трансдермальні пластири.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом може бути введені за допомогою назального аерозоля або інгаляції. Подібні композиції одержують відповідно до добре відомих в області фармацевтичних композицій способів і можуть бути отримані у вигляді розчинів у фізіологічному розчині, з застосуванням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, стимуляторів абсорбції для підвищення біодоступності, фторвуглеців, та/або інших солюбілізуючих або диспергуючих засобів, відомих у даному рівні техніки. Якщо композиції за цим винаходом містять комбінацію сполуки формули, описаної в цьому документі, один або більше додатковий терапевтичний або профілактичний засіб, і сполука, і додатковий засіб, мають бути присутніми при рівнях дозування від близько 1 до 100 %, і, бажаніше, від близько 5 до 95 % дозування, яке зазвичай вводять у режимі монотерапії. Додаткові засоби можуть бути введені окремо від сполук за цим винаходом, як частина режиму багаторазового прийому. Крім того, ці засоби можуть бути частиною одиначної лікарської форми, змішаними разом із сполуками за цим винаходом в єдину композицію.

Сполуки, описані у цьому документі, можуть, наприклад, вводити за допомогою ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, підшкірно, внутрішньочеревно, внутрішньом'язово або підшкірно; або перорально, трансбукально, назально, трансмукозально, місцево, в офтальмологічному препараті або за допомогою інгаляції, з дозуванням, яке змінюється в діапазоні від близько 0,5 до близько 100 мг/кг маси тіла, крім того, дозуваннями від 1 мг до 1000 мг/доза, кожні від 4 до 120 годин або відповідно до вимог конкретного лікарського засобу. Способи за цим документом передбачають введення ефективної кількості сполуки або композиції сполук для досягнення бажаного або вказаного ефекту. Як правило, фармацевтичні композиції за цим винаходом вводять від близько 1 до близько 6 раз на день або, крім того, у вигляді безперервної інфузії. Подібне введення можуть використовувати як тривалу або інтенсивну терапію. Кількість активного інгредієнта, який може бути комбінований з матеріалами носія для того, щоб отримати одиначну лікарську форму, змінюватиметься залежно від пацієнта і конкретного способу введення. Типовий препарат міститиме від близько 5 % до близько 95 % активної сполуки (мас./мас.). Крім того, подібні препарати містять від близько 20 % до близько 80 % активної сполуки.

Можуть бути необхідні нижчі або вищі дози, ніж ті, які перераховані вище. Специфічне дозування і режими лікування для будь-якого конкретного суб'єкта залежатиме від цілого ряду факторів, у тому числі від активності конкретної використаної сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, інтенсивності екскреції, комбінації лікарських засобів, важкості і перебігу захворювання, стану або симптомів, схильності суб'єкта до захворювання, стану або симптомів і думки лікаря, який лікує.

При покращенні стану суб'єкта, за необхідності, можуть вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за цим винаходом. Відповідно, дозування або частота введення, або вони обидві, можуть бути знижені, залежно від симптомів, до рівня, при якому зберігається покращений стан, коли симптоми частково знижуються до бажаного рівня. Суб'єкти можуть, проте, вимагати періодичного лікування на довгостроковій основі при будь-якому рецидиві симптомів захворювання.

Фармацевтичні композиції, описані вище, які містять сполуки формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполука, описана в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за даним документом, можуть додатково містити інший терапевтичний засіб, який використовують для лікування раку.

Способи застосування

За умови, що спосіб інгібування активності мутантної IDH1 або IDH2, які містять взаємодію суб'єкта, який цього потребує, із сполукою (які містять його таутомери та/або ізотопологи) структурної формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполука, описана в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за цим документом або її фармацевтично прийнятна сіль. У окремому варіанті реалізації цього винаходу, рак, який лікують, характеризується мутантною алеллю IDH1 або IDH2, яка відрізняється тим, що мутація IDH1 або IDH2 призводить у суб'єкта до нової можливості ензиму каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату. В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу мутант IDH1 має мутацію R132X. У одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу мутація R132X вибрана з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S і R132G. У іншому аспекті, мутація R132X є R132H або R132C. У ще одному додатковому аспекті, мутація R132X є R132H.

Також передбачаються способи лікування раку, що характеризується присутністю мутантної алелі IDH1, які містять етап введення суб'єктові, який цього потребує, (а) сполуки формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполуки, описаного в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за цим документом або її фармацевтично прийнятної солі або (b) фармацевтичної композиції, яка містить (a) і фармацевтично прийнятний носій.

В окремому варіанті реалізації цього винаходу рак, який лікують, характеризується мутантною алеллю IDH1, яка відрізняється тим, що мутація IDH1 призводить до нової можливості ензиму каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта. В одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу мутація IDH1 є мутацією R132X. У іншому аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу мутація R132X вибрана з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S і R132G. У іншому аспекті, мутація R132X є R132H або R132C. Рак може бути проаналізований за допомогою секвенування зразків клітин для визначення присутності і специфічної природи (напр., в якій присутня змінена амінокислота) мутації амінокислоти 132 IDH1.

Без прив'язки до теорії, заявники вважають, що мутанти алелі IDH1 відрізняються тим, що мутація IDH1 призводить до нової можливості ензиму каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату, і в конкретній мутації R132H IDH1, характеризують групу всіх типів раку, без відношення до їх клітинної природи або розташування в тілі. Таким чином, сполуки і способи за цим винаходом, які використовують для того, щоб лікувати будь-який тип раку, який характеризується присутністю мутантної алелі IDH1, поширюють подібну активність і в разі конкретної мутації IDH1 R132H або R132C.

У одному аспекті цього варіанту реалізації цього винаходу ефективність лікування раку контролюють за допомогою виміру рівнів 2HG у суб'єкта. Як правило, рівні 2HG вимірюють перед лікуванням, яке відрізняється тим, що підвищений рівень показаний для застосування сполуки формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу, описаного в цьому документі для лікування раку. Після того, як встановлюються підвищені рівні, рівень 2HG визначають у ході та/або після припинення лікування для встановлення ефективності. У деяких варіантах реалізації цього винаходу, рівень 2HG визначають лише у ході і після припинення лікування. Відновлення рівнів 2HG у ході лікування і за допомогою лікування є показником ефективності. Аналогічним чином, визначення того, що рівні 2HG не підвищуються в процесі або після лікування, також є показником ефективності. Як правило, ці виміри 2HG використовують разом з іншими добре відомими визначеннями ефективності лікування раку, такими як зниження кількості і розміру пухлин та/або інших пов'язаних з раком ураженнями, покращенням загального стану здоров'я суб'єкта і змінами інших біомаркерів, пов'язаних з ефективністю лікування раку.

2HG може бути виявлене в зразку за допомогою LC/MS. Зразок змішують 80:20 з метанолом і центрифугують при 3000 об./хв. протягом 20 хвилин при 4 градусах Цельсія. Отриманий супернатант збирають і зберігають при -80 градусів Цельсія перед LC-MS/MS для того, щоб оцінити рівні 2-гідроксиглутарату. Може бути використана множина різних способів розділення на основі рідинної хроматографії (LC). Кожен спосіб може бути під'єднаний з негативною електророзпилювальною іонізацією (ESI-3,0 kV) до мас-спектрометра з трьома квадрупольними лінзами, що працюють у режимі моніторингу множинних реакцій (MRM), з параметрами MS, які оптимізують у стандартних розчинах метаболітів, що вводяться. Метаболіти розділяють за допомогою обернено-фазової хроматографії із застосуванням 10 ммоль трибутиламіну як засобу для утворення пари іонів у водної рухомої фази, відповідно до одного з варіантів раніше описаного способу (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Один спосіб допускає дозвільну здатність метаболітів TCA: t=0,50 % B; t=5,95 % B; t=7,95 % B; t=8,0 % B, де B належить до органічної рухомої фази 100 % метанолу. Інший спосіб, який є специфічним для 2-

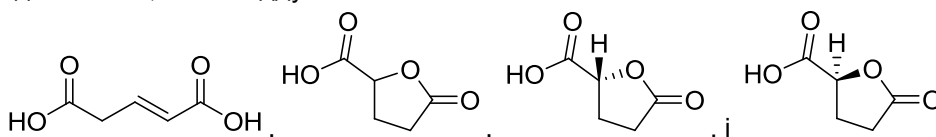
гідроксиглутарату, проходить швидкий градієнтний режим від 50 до 95 % B (буфери визначені вище) за 5 хвилин. Synergi HYDRO-RP, 100мм x 2 мм, розмір частки 2,1 мкмоль (Phenomenex) можуть використовувати як колонку, як описано вище. Метаболіти можуть бути визначені за допомогою порівняння площ піків з чистими стандартними розчинами метаболіта з відомою концентрацією. Дослідження потоку метаболіта з ^{13}C -глутаміном може бути виконане, як описано, напр., у Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

У окремому варіанті реалізації цього винаходу безпосередньо оцінюють 2HG.

У іншому варіанті реалізації цього винаходу похідне 2HG формується в процесі виконання аналітичного способу оцінки. Як приклад такого похідного може виступати похідне, яке отримане в MS аналізі. Похідні можуть містити аддукт солі, напр., аддукт Na, варіант гідратації або варіант гідратації, який також є аддуктом солі, напр., аддуктом Na, напр., як утворюється в аналізі MS.

У іншому варіанті реалізації цього винаходу оцінюють метаболічне похідне 2HG. Приклади містять види, які нарастають, підвищені або зменшені, в результаті присутності 2HG, такого як глутарат або глутамат, які корелюють з 2HG, напр., R-2HG.

Похідні 2HG, що наводяться як приклад, містять дигідратовані похідні, такі як сполуки, наведені нижче, або їх аддукт солі:



В окремому варіанті реалізації цього винаходу рак є пухлиною, яка відрізняється тим, що щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 % пухлинних клітин несуть мутацію IDH1, і, зокрема, R132H або R132C мутацію IDH1, під час встановлення діагнозу або лікування.

R132X мутації IDH1, як відомо, відбуваються у деяких видах раку, як вказано у Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Мутації IDH, пов'язані з деякими видами раку		
Тип раку	R132X мутація IDH1	Тип пухлини
Пухлини мозку	R132H	первинна пухлина
	R132C	первинна пухлина
	R132S	первинна пухлина
	R132G	первинна пухлина
	R132L	первинна пухлина
	R132V	первинна пухлина
Фібросаркома	R132C	клітинна лінія фібросаркоми HT1080
Гостра мієлоїдна лейкемія (AML)	R132H	первинна пухлина
	R132G	первинна пухлина
	R132C	первинна пухлина
Рак простати	R132H	первинна пухлина
	R132C	первинна пухлина
Гостра лимфобластична лейкемія (ALL)	R132C	первинна пухлина
Парагангліоми	R132C	первинна пухлина

Мутації R132H IDH1 ідентифіковані в гліобластомі, гострій мієлоїдній лейкемії, саркомі, меланомі, недрібноклітинному раку легенів, холангіокарциномі, хондросаркомі, мієлодиспластичних синдромах (MDS), мієлопроліферативних новоутвореннях (MPN), раку товстої кишки і ангіо-імунобластній неходжкінській лімфомі (NHL). Таким чином, в окремому варіанті реалізації цього винаходу, способи, описані в цьому документі, використовують для лікування у пацієнта гліоми (гліобластоми), гострої мієлоїдної лейкемії, саркоми, меланому, недрібноклітинного раку легенів (NSCLC) або холангіокарциноми, хондросаркоми, мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативних новоутворень (MPN), раку товстої кишки або ангіо-імунобластної неходжкінської лімфони (NHL).

Таким чином, в окремому варіанті реалізації цього винаходу, рак є раком, вибраним з будь-якого з типів раку, наведених у Таблиці 2, і мутація R132X IDH є однією або більше мутаціями R132X IDH1, наведену у Таблиці 2 для цього конкретного типу раку.

Способи лікування, описані в цьому документі, можуть додатково містити різні етапи оцінки, та/або з допомогою, лікування сполукою формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу, описаному в цьому документі.

У окремому варіанті реалізації цього винаходу перед та/або після лікування із сполуками структурної формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за цим документом, спосіб додатково включає етап оцінки зростання, розміру, маси, інвазивності, стадії та/або іншого фенотипу раку.

В окремому варіанті реалізації цього винаходу перед, та/або після, лікування сполукою формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу, описаному в цьому документі, спосіб додатково включає етап оцінки генотипу раку IDH1. Це може бути досягнуто звичайними способами в даній області техніки, такими як секвенування ДНК, імуноаналіз і оцінка присутності, розподілу або рівня 2HG.

У окремому варіанті реалізації цього винаходу перед та/або після лікування сполукою формули I, II, II-a, II-a-1, II-b, II-b-1 або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів реалізації цього винаходу за цим документом, спосіб додатково включає етап визначення рівня 2HG у суб'єкта. Це може бути досягнуто шляхом спектроскопічного аналізу, напр., аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад, виміру MRI і MRS, аналізу зразка біологічної рідини, такого як аналіз сироватки крові або спинномозкової рідини, або шляхом аналізу хірургічного матеріалу, наприклад, за допомогою мас-спектрометрії.

Комбінація способів лікування

В окремих варіантах реалізації цього винаходу, способи, описані в цьому документі, включають додатковий етап спільного введення суб'єктові, який цього потребує, вторинної терапії, напр., додаткового протиракового терапевтичного засобу або додаткового лікування раку. Додаткові протиракові терапевтичні засоби, що наводяться як приклад, містять, наприклад, хіміотерапію, таргетну терапію, терапію антитілами, імунотерапію і гормональну терапію. Додаткові лікування раку містять, наприклад: оперативне втручання, і радіаційну терапію. Приклади кожного з цих лікувань наведені нижче.

Термін "спільне введення", як використовують у цьому документі відносно додаткових протиракових терапевтичних засобів, позначає те, що додатковий протираковий терапевтичний засіб можуть вводити разом із сполукою за цим винаходом як частина одиначної лікарської форми (такої, як композиція за цим винаходом, яка містить сполуку за цим винаходом і другий терапевтичний агент, як описано вище) або у вигляді окремих, множинних лікарських форм. Крім того, додатковий протираковий терапевтичний засіб можуть вводити перед, послідовно з, або за допомогою, введення сполуки за цим винаходом. У подібній комбінації медикаментозного лікування, і сполуки за цим винаходом, і другий терапевтичний агент(агенти), вводять за допомогою звичайних способів. Введення суб'єктові композиції за цим винаходом, яка містить і сполуку за цим винаходом, і другий терапевтичний агент, не виключає роздільне введення того самого терапевтичного засобу, будь-якого іншого вторинного терапевтичного засобу або будь-якої сполуки за цим винаходом вказаному суб'єктові в інший час протягом курсу лікування. Термін "спільне введення", як використовують у цьому документі відносно додаткового лікування раку, позначає, що додаткове лікування раку можуть здійснювати перед, послідовно з, одночасно з, або за допомогою введення сполуки за цим винаходом.

У окремих варіантах реалізації цього винаходу, додатковий протираковий терапевтичний засіб є хіміотерапевтичним засобом. Приклади хіміотерапевтичних засобів, які використовують у терапії раку, містять, наприклад, антиметаболіти (напр., фолієва кислота, пурин і похідні піримідину), алкілюючі засоби (напр., азотистий іприт, нітрозосечовини, платина, алкілсульфонати, гідразини, триазени, азириди, веретенна отрута, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомерази та інші) і гіпометилуючі засоби (напр., децитабін (5-аза-дезоксцитидин), зебуларин, ізотіоціанати, азацитидин(5-азацитидин, 5-фтор-2'-дезоксцитидин, 5,6-дигідро-5-азацитидин та інші). Засоби, що наводяться як приклади, містять акларубіцин, актиноміцин, алітретиноїн, альтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназа, атрацетан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеоміцин, бортезоміб, бусульфан, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспас, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, доцетаксель, доксорубіцин, ефапроксирал, елеспломол, ельзамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, естрамустин, етоглуцид,

етопозид, флоксуридин, флударабін, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, імпланти гліадела, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, ларотаксель, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, лукантон, манносультан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метиламінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксель, оксалиплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустин, рубітекан, сапацитабін, семустин, ситимаген цераденовец, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфін, тегафурацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксель, тестолактон, тетранітрат, тіотеп, тіазофуридин, тіогуанін, типіфарніб, топотекан, трабектедин, триазикон, триетиленмеламін, триплатин, третиноїн, треосульфат, трофосфамід, урамустин, вальрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлуїдин, вінорелбін, вориностат, зорубіцин і інші цитостатичні або цитотоксичні засоби, описані в цьому документі.

Оскільки окремі лікарські засоби працюють краще разом, ніж окремо, часто дають одночасно два або більше лікарських засоби. Часто, два або більше хімотерапевтичних засобів використовують як комбіновану хімотерапію.

У окремих варіантах реалізації цього винаходу додатковий протираковий терапевтичний засіб є засобом диференціації. Подібний засіб диференціації містить ретиноїди (такі як повністю транс-ретиноева кислота (ATRA), 9-цис-ретиноева кислота, 13-цис-ретиноева кислота (13-cRA) і 4-гідроксифенретиномід (4-HPR)); триокис миш'яку; інгібітори гістондеацетилази HDAC (такі як азацитидин (Vidaza) і бутирати (напр., натрію фенілбутират)); комбіновані полярні сполуки (такі як гексаметилен бісацетамід ((HMBА)); вітамін D; і цитокіни (такі як колонієстимулюючі фактори, які містять G-CSF і GM-CSF, і інтерферони).

У окремих варіантах реалізації цього винаходу додатковий протираковий терапевтичний засіб є засобом таргетної терапії. Таргетна терапія є частиною застосування засобів, специфічних до deregulovanih білків ракових клітин. Лікарські засоби таргетної терапії малими молекулами, як правило, є інгібіторами ферментних доменів на мутованих надекспресованих або інших критичних білків у ракових клітинах. Яскравими прикладами є інгібітори тирозинкінази, такі як акситиніб, босутиніб, цедираніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестауртиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб і вандетаніб, а також циклін-залежні інгібітори кінази, такі як альвоцидиди і селіцикліди. Терапія моноклональними антитілами є іншою стратегією, в якій терапевтичний засіб є антитілом, яке специфічно зв'язується з білком на поверхні ракові клітини. Приклади містять anti-HER2/neu антитіло трастузумаб (HERCEPTIN®), яке, як правило, використовують при раку грудей, і anti-CD20 антитіло ритуксимаб і тозитумомаб, які, як правило, використовують у множині злоякісних новоутворень В-клітин. Інші антитіла, що наводяться як приклад, містять цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Злиті білки, що наводяться як приклад, містять афліберцепт і денілейкін дифтитокс. У окремих варіантах реалізації цього винаходу таргетна терапія може бути використана в комбінації із сполукою, описаною в цьому документі, напр., бігуанідом, таким як метформін або фенформін, бажано, фенформін.

Таргетна терапія може також містити невеликі пептиди, такі як "пристрої хоумінга", які можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітини або ураженим позаклітинним матриксом, який оточує пухлину. Радіонукліди, які приєднані до цих пептидів (напр., RGD), врешті-решт вбивають ракову клітину, якщо нуклід розпадається у безпосередній близькості від клітини. Приклад подібної терапії містить BEXXAR®.

У окремих варіантах реалізації цього винаходу, додатковий протираковий терапевтичний засіб є імунотерапевтичним засобом. Імунотерапія раку належить до різноманітного набору терапевтичних методик, направлених на те, щоб спонукати власну імунну систему суб'єкта боротися з пухлиною. Сучасні способи для генерації імунної відповіді проти пухлин містять внутрішньоміхурову імунотерапію BCG, у разі поверхневого раку сечового міхура, і застосування інтерферонів і інших цитокінів для індукування імунної відповіді у суб'єктів з нирково-клітинною карциномою і меланомою.

Трансплантацію алогенної гемопоетичної стовлової клітини можна вважати однією з форм імунотерапії, оскільки імунні клітини донора часто атакують пухлину через реакцію "трансплантат проти пухлини". В окремих варіантах реалізації цього винаходу імунотерапевтичні засоби можуть використовувати в комбінації із сполукою або композицією, описаними в цьому документі.

В окремих варіантах реалізації цього винаходу додатковий протираковий терапевтичний засіб є засобом гормональної терапії. Зростання деяких видів раку може інгібуватись за допомогою забезпечення або блокади деяких гормонів. Типові приклади пухлин, чутливих до гормонів, містять деяких типи раку грудей і простати. Видалення або блокада естрогену або тестостерону часто є важливим додатковим лікуванням. У деяких видах раку, введення агоністів гормону, таких як прогестагени, може бути терапевтично корисним. У окремих варіантах реалізації цього винаходу засоби для гормональної терапії можуть використовуватись в комбінації із сполукою або композицією, описаними у цьому документі.

Інші можливі додаткові терапевтичні способи містять іматиніб, генну терапію, пептид і вакцини дендритної клітини, синтетичні хлоротоксини і мічені радіоактивним ізотопом лікарські засоби і антитіла.

Приклади

Хімічну назву кожної сполуки, описаної нижче, одержують за допомогою програмного забезпечення ChemBioOffice.

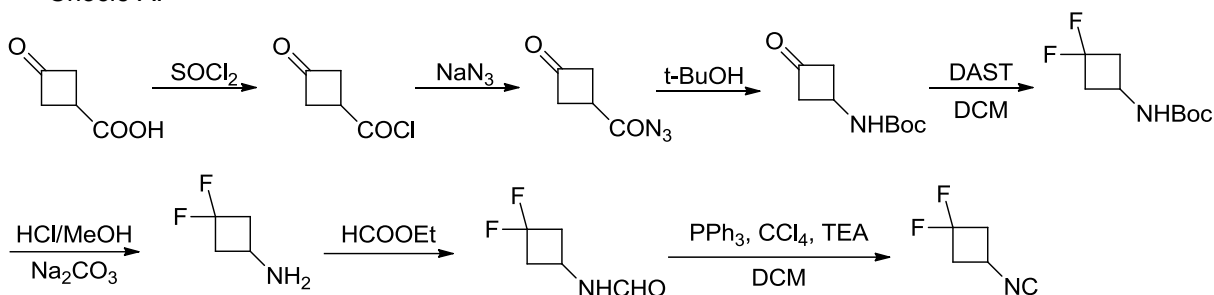
DCM = дихлорметан TEA = триетиламін

DPPA = дифенілфосфорилазид TFA = трифтороцтова кислота

DIPEA=N,N-Діізопропілетиламін TFAA = трифтороцтовий ангідрид

Загальні методи одержання 1,1-дифтор-3-ізоціанобутану

Спосіб А:



Етап А: Трет-бутил-3-оксоциклобутилкарбамат. До розчину 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (10 г, 88 ммоль) у сухому DCM (60 мл) при 0 °C по краплях додають SOCl₂ (20 мл). Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,5 год. і потім випарюють під вакуумом. Отриману суміш двічі спільно випарюють з толуолом (2 × 8 мл) і осад розчиняють в ацетоні (30 мл) з подальшим додаванням по краплях до розчину NaN₃ (12 г, 185,0 ммоль) у H₂O (35 мл) при 0 °C. Після додавання, суміш перемішують ще протягом 1 год., а потім швидко охолоджують льодом (110 г). Отриману суміш екстрагують Et₂O (2 × 100 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Mg₂SO₄ і концентрують до близько 15 мл розчину. Толуол (2 × 30 мл) додають в осад, а суміш двічі спільно випарюють для видалення Et₂O (кожного разу залишають близько 30 мл розчину для того, щоб запобігти вибуху). Отриманий розчин толуолу нагрівають до 90 °C, поки не припиняється виділення N₂. Далі, в реакційну суміш додають 40 мл t-BuOH і отриману суміш перемішують протягом ночі при 90 °C. Суміш охолоджують і концентрують. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням петролейного ефіру/EtOAc (об.:об., від 7:1 до 5:1) як елюенту для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 186,1 (M+1)⁺.

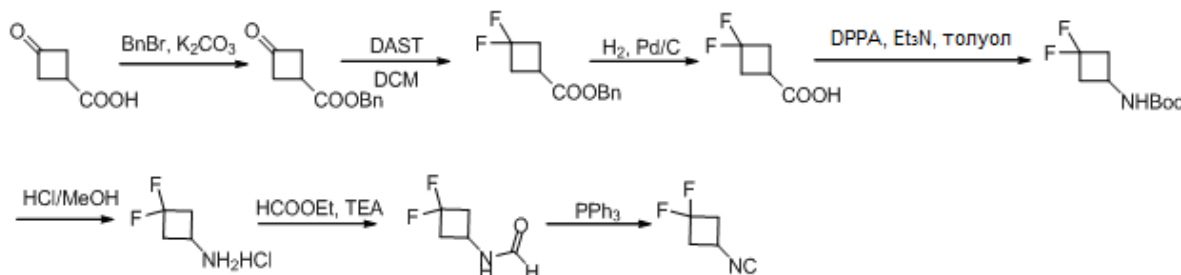
Етап В: Трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат. До розчину трет-бутил-3-оксоциклобутилкарбамату (2,56 г, 111,07 ммоль) у сухому DCM (190 мл), DAST (трифторид діетиламіносірки) (41,0 мл, 222,14 ммоль) додають по краплях при 0 °C під атмосферою N₂. Суміш потім залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Отриману суміш повільно додають у заздалегідь охолоджений насичений водн. розчин NaHCO₃ і екстрагують DCM (3 × 200 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним MgSO₄ і концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням петролейного ефіру/EtOAc (об.:об., 15:1) як елюенту для одержання бажаного продукту. ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 4,79 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58-2,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 208,1 (M+1)⁺.

Етап С: N-(3,3-дифторциклобутил)формамід. До розчину MeOH (170 мл) і CH₃COCl (65 мл), трет-бутил-3,3-дифтор-циклобутилкарбамат (12,1 г, 58,42 ммоль) додають однією порцією по краплях при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при 0 °C протягом 20 хвилин, а потім залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом додаткових 1,5 годин. Реакційну суміш концентрують і розчиняють у H₂O (200 мл). Отриману суміш екстрагують за допомогою Et₂O (150 мл), а водний шар доводять до pH=11 твердим Na₂CO₃ і екстрагують за

допомогою DCM (2 × 150 мл). Зв'язані органічні шари висушують над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують під вакуумом із застосуванням холодної водної бані ($<20^\circ\text{C}$). Осад розчиняють у HCOOEt (90 мл) і переносять у закриту напірну трубку. Цю реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням петролейного ефіру/ EtOAc (об.:об., від 1:1 до 1:3) як елюенту для одержання бажаного продукту. MS: 136,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап D: 1,1-Дифтор-3-ізоціанобіциклобутан. До розчину N-(3,3-дифторциклобутил)-формаміду (2,0 г, 14,81 ммоль) і PPh_3 (4,27 г, 16,29 ммоль) у DCM (35 мл) додають CCl_4 (1,43 мл, 14,81 ммоль) і TEA (2,06 мл, 14,81 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 45°C протягом ночі під атмосферою N_2 . Отриману суміш випарюють під вакуумом при 0°C . Осад суспендують в Et_2O (25 мл) при 0°C протягом 30 хвилин, а потім фільтрують. Фільтрат випарюють до близько 5 мл при 0°C при зниженому тиску. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням Et_2O як елюенту для одержання бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах.

Спосіб B:



Етап A: Бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилат. Суміш 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (5 г, 44 ммоль), карбонату калію (12 г, 88 ммоль) і бензилброміду (11,2 г, 66 ммоль) в ацетоні (50 мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 16 год. Розчинник потім видаляють при зниженому тиску, а осад розділяють між етилацетатом і водою. Зв'язані органічні шари висушують над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Осад очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням з градієнтом від 100 % гексану до 96 % гексану/ EtOAc для одержання бажаної сполуки. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,45-7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 3H).

Етап B: Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат. До розчину бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилату (1,23 г, 6,03 ммоль) у DCM (35 мл) додають DAST (0,8 мл, 6,03 ммоль) по краплях під атмосферою азоту. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год., а потім розбавляють DCM. Після послідовних промивань насиченим бікарбонатом натрію, 1н водн. хлористоводневою кислотою і розчином солі, органічний шар висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з 93 % гексану/ EtOAc як елюенту, для одержання бажаної сполуки, такої як масло. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,47-7,27 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 4H).

Етап C: 3,3-Дифторциклобутанкарбонова кислота. Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат (0,84 г, 3,72 ммоль) розчиняють в етанолі (40 мл) і додають приблизно 0,02 г паладію на активованому вугіллі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год. під атмосферою H_2 , а потім фільтрують крізь шар целіту. Фільтрати концентрують і висушують під вакуумом для одержання бажаної сполуки. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 3,16-2,55 (m, 5H).

Етап D: Трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат. Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбонову кислоту (3,7 г, 27,3 ммоль), DPPA (7,87 г, 27 ммоль) і TEA (2,87 г, 28,4 ммоль) розчиняють у $t\text{-BuOH}$ (25 мл). Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 5 год., а потім розбавляють етилацетатом (близько 200 мл). Органічну фазу двічі промивають 5 % лимонною кислотою і насиченим гідрокарбонатом натрію, відповідно, висушують над безводним Mg_2SO_4 і випарюють при зниженому тиску. Осад очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з 50 % гексану/ EtOAc для одержання бажаного продукту. MS: 208,1 ($\text{M}+1$)⁺.

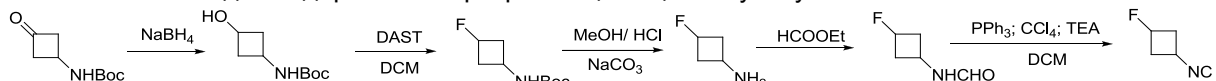
Етап E: Гідрохлорид 3,3-дифторциклобутанаміну. У холодний розчин MeOH (170 мл) і CH_3COCl (65 мл) додають трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат (12,1 г, 58,4 ммоль) по краплях при 0°C . Після завершення додавання, суміш перемішують при 0°C протягом 20 хвилин, а потім залишають нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують

ще протягом 1,5 год., а потім концентрують для одержання сирого продукту, який осаджують в ефірі для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 108,1 (M+1)+.

Етап F: N-(3,3-дифторциклобутил)формахід. Суміш гідрохлориду 3,3-дифторциклобутанаміну (6,5 г, 60,7 ммоль) і TEA (3 екв.) у HCOOEt (90 мл) перемішують при 80 °С протягом ночі в закритій напірній трубі. Розчинник видаляють під вакуумом, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з від 50 % петролейного ефіру/EtOAc до 25 % петролейного ефіру/EtOAc для одержання бажаного продукту. ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 4,16-3,84 (m, 1H), 3,06-2,73 (m, 2H), 2,72-2,33 (m, 2H). MS: 136,1 (M+1)+.

Етап G: 1,1-Дифтор-3-ізоціаногіклобутан. Сполуку синтезують таким чином, як вказано на етапі D способом А, викладеного вище.

Загальні методики одержання 1-фтор-3-ізоціаногіклобутану



Етап А: Трет-бутил-3-гідрогіклобутилкарбамат. До розчину трет-бутил-3-оксогіклобутилкарбамату (2 г, 10,8 ммоль, 2 екв.) в EtOH (20 мл) додають NaBH₄ (204 мг, 1 екв.) при 0 °С. Суміш потім залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 30 хвилин. Суміш концентрують під вакуумом, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням петролейного ефіру/EtOAc (об.:об., 2:1 до чистого EtOAc) як елюенту для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 188,1 (M+1)+.

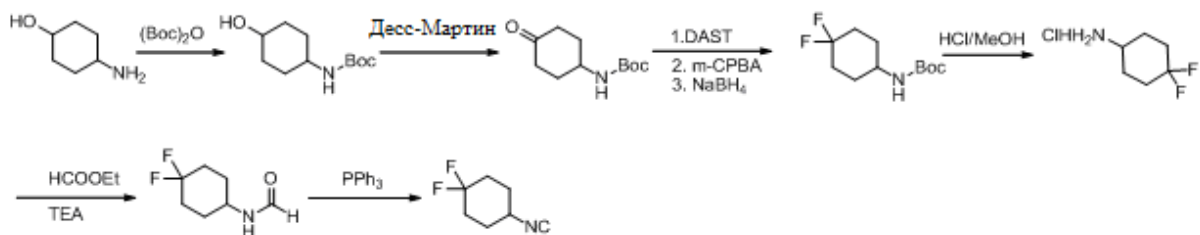
Етап В: Трет-бутил-3-фторгіклобутилкарбамат. До розчину трет-бутил-3-гідрогіклобутилкарбамату (1 г, 5,35 ммоль) у сухому DCM (20 мл) при -70 °С по краплях додають DAST (1г, 0,85 мл, 1,17 екв.) під атмосферою N₂. Суміш потім повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Отриману суміш промивають розбавленими водн. NaHCO₃. Органічний шар висушують над безводним MgSO₄ і концентрують. Осад очищають за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням петролейного ефіру/EtOAc (об.:об., від 20:1 до 2:1) як елюенту для одержання білої твердої речовини як бажаного продукту. MS: 190,1 (M+1)+.

Етап С: 3-Фторгіклобутанамін. Сполуку синтезують таким чином, як вказано на етапі Е способом А, викладеного вище.

Етап D: N-(3-фторгіклобутил)формахід. Сполуку синтезують таким чином, як вказано на етапі F способом А, викладеного вище. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 5,94-5,89 (brs, 1H), 5,32-5,25 (m, 0,5H), 5,18-5,11 (m, 0,5H), 4,63-4,42 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

Етап Е: 1-Фтор-3-ізоціаногіклобутан. Сполуку синтезують із застосуванням загальної методики, так само як на етапі G у способі А, викладеному вище.

Загальні методики одержання 1,1-дифтор-4-ізоціаногіклогексану



Етап А: Трет-бутил-4-гідрогіклогексилкарбамат. До розчину 4-аміногіклогексанолу (23 г, 0,2 моль) і Et₃N (60 г, 0,6 моль) у THF (230 мл) додають (Boc)₂O (87 г, 0,4 моль). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а осад екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 200 мл). Зв'язані органічні шари промивають водою (2 × 200 мл) і розчином солі (200 мл), висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з застосуванням DCM/MeOH (об.:об., 20:1) для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 216,2 (M+1)+.

Етап В: Трет-бутил-4-оксогіклогексилкарбамат. До розчину трет-бутил-4-гідрогіклогексилкарбамату (10,0 г, 46,5 ммоль) у DCM (100 мл) додають періодинан Десса-Мартіна (39,4 г, 92,9 ммоль) по частинах. Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, швидко охолоджують водн. розчином Na₂S₂O₃ і екстрагують DCM (3 × 100 мл). Зв'язані органічні шари промивають водою (2 × 100 мл) і розчином солі (100 мл),

висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з застосуванням петролейного ефіру/ EtOAc (об.:об., 10:1) для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

Етап С: Трет-бутил-4,4-дифторциклогексилкарбамат. До розчину трет-бутил-4-оксоциклогексилкарбамату (2,13 г, 10 ммоль) у сухому DCM (25 мл) додають DAST (2,58 г, 16 ммоль) по краплях при -5°C під атмосферою азоту. Після додавання, реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш повільно виливають у крижану воду і екстрагують DCM (3×100 мл). Зв'язані органічні шари промивають 2 н водн. NaHCO_3 і розчином солі, висушують над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням петролейного ефіру/ EtOAc (об.:об., 5:1) як елюенту для одержання суміші вказаної в заголовку сполуки (~70 %) і побічного продукту, трет-бутил-4-фторциклогекс-3-енілкарбамату (~30 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

До вищезгаданих сумішей (2,52 г, 10,7 ммоль) у DCM (25 мл) додають m-CPBA (2,20 г, 12,9 ммоль) по частинах при 0°C , при цьому зберігаючи внутрішню температуру нижче 5°C . Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають насичені водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8,0 мл) при 0°C . Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 40 хвилин, а потім екстрагують за допомогою DCM ($3 \times 5,0$ мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na_2SO_4 і випарюють під вакуумом. Осад використовують безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення.

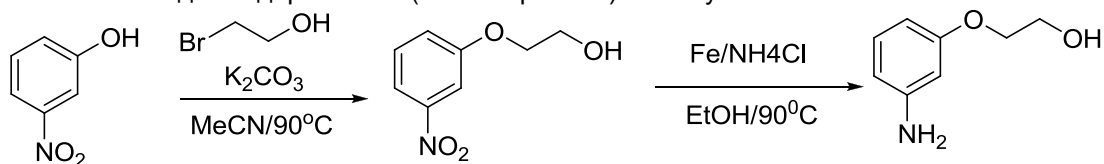
До вищезгаданого осаду в MeOH (15 мл) додають NaBH_4 (0,202 г, 5,35 ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Для охолодження реакції при 0°C по краплях додають воду (0,38 г). Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 30 хвилин і концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням DCM як елюенту для одержання чистої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 4,46 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,25-1,69 (m, 6H), 1,61-1,20 (m, 11H). MS: 236,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап D: гідрохлорид 4,4-дифторциклогексанаміну. Суміш трет-бутил-4,4-дифторциклогексилкарбамату (6,0 г, 25,5 ммоль) і 6 н HCl/MeOH (60 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують для одержання сирого продукту, який використовують безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення. ^1H NMR (400 Мгц, CD_3OD): δ 4,89 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). MS: 136,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап E: N-(4,4-дифторциклогексил)формахід. Суміш 4,4-дифторциклогексанаміну (сирий, 3,4 г, 25,2 ммоль), TEA (3 екв.) і етилформіату (35 мл) перемішують при 110°C протягом ночі в герметичній ємності. Розчинник видаляють, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням DCM/MeOH (об.:об., 10:1) як елюенту для одержання бажаного продукту. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,54-2,19 (m, 1H), 2,15-1,39 (m, 7H). MS: 164,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап F: 1,1-Дифтор-4-ізоціаногексан. Суміш N-(4,4-дифторциклогексил)-формаїду (2,5 г, 15,3 ммоль), PPh_3 (4,4 г, 16,8 ммоль), CCl_4 (2,3 г, 15,1 ммоль), Et_3N (1,5 г, 14,9 ммоль) і DCM (50 мл) нагрівають до 45°C і перемішують протягом ночі. Отриману суміш випарюють під вакуумом, а осад суспендують в Et_2O (125 мл) при 0°C . Фільтрат концентрують і осад очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елююванням з Et_2O для одержання бажаного продукту у вигляді жовтого масла, яке використовують безпосередньо на наступних етапах.

Загальні методики одержання 2-(3-амінофеноксі)етанолу

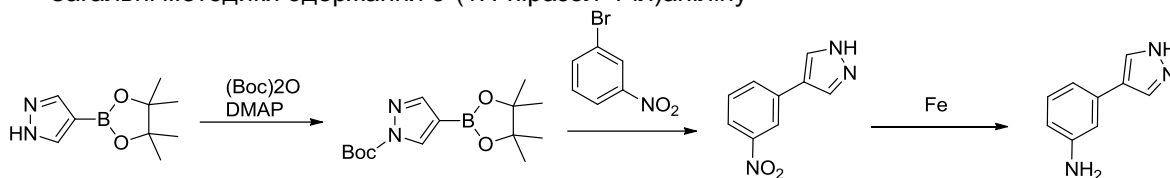


Етап A: 2-(3-нітрофеноксі)етанол. Суспензію 3-нітрофенолу (1 г, 7,2 ммоль), 2-брометанолу (1,2 г, 9,6 ммоль) і K_2CO_3 (2 г, 14,4 ммоль) у MeCN (12 мл) перемішують при 90°C протягом ночі. Осад збирають за допомогою фільтрування для одержання першої порції продукту. Фільтрат концентрують, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії для одержання іншої порції бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап B: 2-(3-Амінофеноксі)етанол. До розчину 2-(3-нітрофеноксі)етанолу (500 мг, 2,7 ммоль) і NH_4Cl (720 мг, 13,5 ммоль) в EtOH (10 мл) додають залізний порошок (900 мг, 16,2 ммоль) при

кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішують при 90 °C протягом 2 год., і, відповідно, охолоджують. Суміш фільтрують, а фільтрат концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії у вигляді жовтої твердої речовини. MS: 154,1 (M+1)⁺.

5 Загальні методики одержання 3-(1H-піразол-4-іл)аніліну

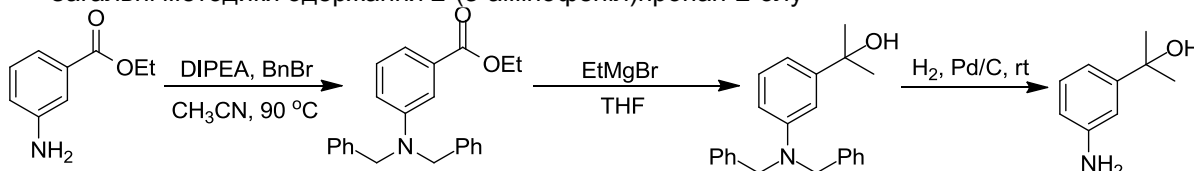


Етап А: Трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат. До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-іл)-1H-піразолу (500 мг, 2,57 ммоль) і (Boc)₂O (672 мг, 3,08 ммоль) у DMF (1,0 мл) додають DMAP (63 мг, 0,52 ммоль) в одній порції. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розділяють між EtOAc і насиченим водн. NH₄Cl. Органічний шар відділяють, промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують до одержання сирого продукту.

Етап В: 4-(3-нітрофеніл)-1H-піразол. До розчину трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (300 мг, 0,82 ммоль), 1-бром-3-нітробензолу (137 мг, 0,68 ммоль) і Na₂CO₃ (216 мг, 2,04 ммоль) у DME/H₂O (5 мл/1 мл) під N₂, додають Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24 мг, 0,034 ммоль). Суміш перемішують при 85 °C протягом ночі, і потім швидко охолоджують H₂O. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 25 мл). Органічний шар відділяють, промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 190,2 (M+1)⁺.

Етап С: 3-(1H-піразол-4-іл)анілін. Залізний порошок (296 мг, 5,30 ммоль) додають до розчину 4-(3-нітрофеніл)-1H-піразолу (200 мг, 1,06 ммоль) у AcOH/EtOH (2 мл/3 мл). Реакційну суміш перемішують при 90 °C протягом 2 год., а потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт. Осад на фільтрі промивають H₂O. Фільтрат нейтралізують 1 н NaOH до pH=8 і екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 160,2 (M+1)⁺.

Загальні методики одержання 2-(3-амінофеніл)пропан-2-олу

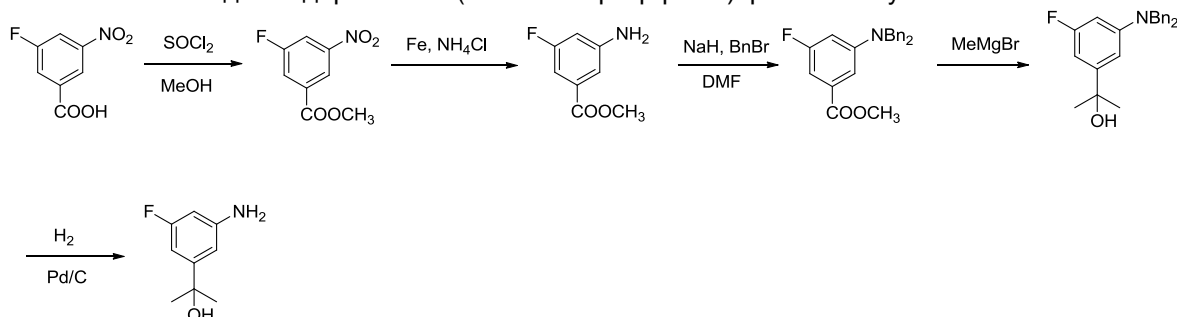


Етап А: Етил-3-(дибензиламіно)бензоат 2. До розчину етил-3-амінобензоату (2 г, 0,012 ммоль) і Et₃N (5,26 мл, 0,036 ммоль) у CH₃CN (30 мл) додають BnBr (4,32 мл, 0,036 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18 год., а потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш концентрують насуху під вакуумом, а осад очищають за допомогою колонкової хроматографії (PE:EtOAc=10:1 як елюент) для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 346,1 (M+1)⁺.

Етап В: 2-(3-(дибензиламіно)феніл)пропан-2-ол. До розчину етил-3-(дибензиламіно)бензоату (1,85 г, 5,58 ммоль) у безводному THF (15 мл) при 0 °C під атмосферою азоту додають MeMgBr (3 M р-н у THF, 5,58 мл, 16,7 ммоль) по краплях за 30 хв. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і швидко охолоджують за допомогою додавання насиченого NH₄Cl. Отриману суміш екстрагують етилацетатом (3 × 50 мл). Зв'язані органічні шари промивають NaHCO₃, водою і розчином солі, висушують над безводним Na₂SO₄, фільтрують, а потім концентрують насуху. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії (PE:EtOAc=2:1 як елюент) для одержання бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. MS: 332,1 (M+1)⁺.

Етап С: 2-(3-амінофеніл)пропан-2-ол. До розчину 2-(3-(дибензиламіно)феніл)пропан-2-олу (268 мг, 0,81 ммоль) у MeOH (5 мл) додають 10 % Pd/C (27 мг) однією порцією. Реакційну суміш гідрують при кімнатній температурі протягом ночі під атмосферою водню. Каталізатор фільтрують крізь целіт, а фільтрат концентрують насуху. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії (PE:EtOAc=1:2 як елюент) для одержання бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. MS: 152,1 (M+1)⁺.

Загальні методики одержання 2-(3-аміно-5-фторфеніл)пропан-2-олу



Етап А. Метил-3-фтор-5-нітробензоат. Хлорид тіонілу (488 мг, 4,1 ммоль) додають по краплях до розчину 3-фтор-5-нітробензойної кислоти (500 мг, 2,7 ммоль) у сухому метанолі (10 мл) при 0 °С під атмосферою азоту. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 6 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску для одержання відповідного гідрохлориду складного метилового ефіру у вигляді воскоподібної твердої речовини, яку використовують безпосередньо на наступних етапах. MS: 200 (M+1)⁺.

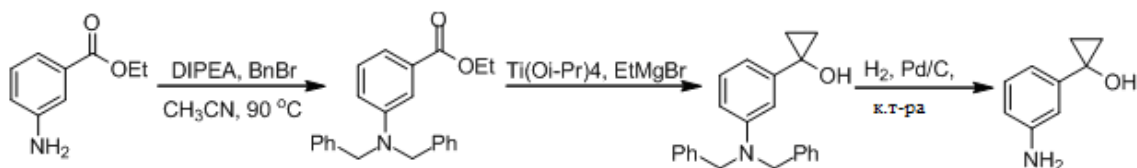
Етап В. Метил-3-аміно-5-фторбензоат. До розчину метил-3-фтор-5-нітробензоату (400 мг, 2 ммоль) в етанолі (10 мл) додають залізний порошок (560 мг, 10 ммоль) і хлорид амонію (540 мг, 10 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші, суміш фільтрують крізь целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску для одержання бажаного продукту. MS: 170 (M+1)⁺.

Етап С. Метил-3-(дибензиламіно)-5-фторбензоат. До розчину метил-3-аміно-5-фторбензоату (440 мг, 2,6 ммоль) у сухому DMF (10 мл) додають NaH (187 мг, 7,8 ммоль) по частинах, з подальшим додаванням бензилброміду (1,1 г, 6,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 40 °С протягом 16 год. і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 350 (M+1)⁺.

Етап D. 2-(3-(дибензиламіно)-5-фторфеніл)пропан-2-ол. Бромід метилмагнію (1 М у THF, 2,4 мл, 2,4 ммоль) розчиняють у THF (5 мл) і поміщають у крижану баню. Потім у реакційну суміш повільно додають метил-3-(дибензиламіно)-5-фторбензоат (280 мг, 0,8 ммоль) у THF (5 мл). Цю суміш перемішують протягом 3 год. при підтриманні внутрішньої температури у діапазоні від 15 до 25 °С. Потім суміш охолоджують до 0 °С, обробляють розчином хлориду амонію і екстрагують етилацетатом (3 × 30 мл). Зв'язані органічні шари висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі для одержання бажаного продукту. MS: 350 (M+1)⁺.

Етап Е. 2-(3-Аміно-5-фторфеніл)пропан-2-ол. До розчину 2-(3-(дибензиламіно)-5-фторфеніл)пропан-2-олу (150 мг, 0,43 ммоль) в етанолі (5 мл) додають 10 % Pd/C (15 мг) під атмосферою водню. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Суспензію потім фільтрують крізь целіт, а фільтрат концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 170 (M+1)⁺.

Загальні методики одержання етил-1-(3-амінофеніл)циклопропанолу



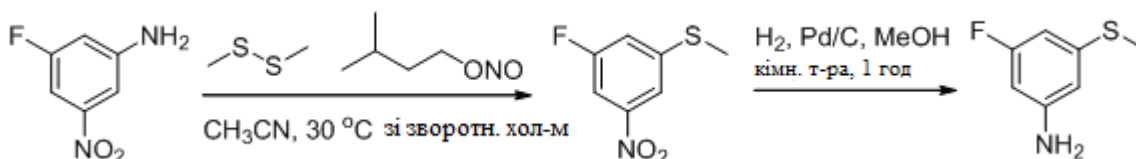
Етап А. Етил-3-(дибензиламіно)бензоат. До розчину етил-3-амінобензоату (2 г, 0,012 ммоль) і Et₃N (5,26 мл, 0,036 ммоль) у CH₃CN (30 мл) додають BnBr (4,32 мл, 0,036 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18 год. і охолоджують до кімнатної температури. Суміш концентрують під вакуумом і для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 346,1 (M+1)⁺.

Етап В. 1-(3-(дибензиламіно)феніл)циклопропанол. До розчину етил-3-(дибензиламіно)бензоату (1,85 г, 5,58 ммоль) у безводному THF (20 мл) при кімнатній температурі під N₂ додають тетраізопропоксид титану (0,25 мл, 0,84 ммоль) по краплях за 10 хв. Після однієї години перемішування, по краплях за 30 хв. додають EtMgBr (THF розчин, 4,1 мл, 12,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Отриману суміш швидко охолоджують за допомогою додавання насиченого водн. NH₄Cl, і екстрагують

етилацетатом (3 × 50 мл). Зв'язані органічні шари промивають NaHCO_3 , водою і розчином солі, висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії (PE:EtOAc=5:1 як елюент) для одержання бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 5H), 7,11 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,61-6,56 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 1,17-1,13 (m, 2H), 0,93-0,90 (m, 2H). MS: 330,1 ($M+1$)⁺.

Етап С. Етил-1-(3-амінофеніл)циклопропанол. До розчину 1-(3-(дибензиламіно)феніл)циклопропанолу (1,8 г, 5,45 ммоль) у MeOH (10 мл) при кімнатній температурі додають однією порцією 10 % Pd/C (200 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під атмосферою водню протягом ночі. Суспензію фільтрують крізь целіт, а фільтрат концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою колонкової хроматографії (PE:EtOAc=2:1 як елюент) для одержання бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,10 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H). MS: 150,1 ($M+1$)⁺.

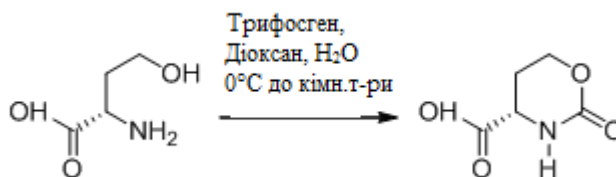
Загальні методики одержання 3-фтор-5-(метилтіо)аніліну



Етап А. (3-фтор-5-нітрофеніл)(метил)сульфан. Розчин 3-фтор-5-нітроаніліну (200 мг, 1,28 ммоль), 1,2-диметилдисульфана (121 мг, 1,29 ммоль) і CH_3CN (3 мл) перемішують при 30 °С. Бездомішковий нітрит ізоамілу (150 мг, 1,28 ммоль) повільно додають із застосуванням шприца за 5 хв. Реакційну суміш повільно нагрівають із зворотним холодильником за 10 хв. і підтримують при слабкому кипінні до того часу, поки не припиняється виділення N_2 (30~60 хв). Реакційну суміш охолоджують, а розчинник видаляють під вакуумом для одержання темного масла. Одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії для одержання бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

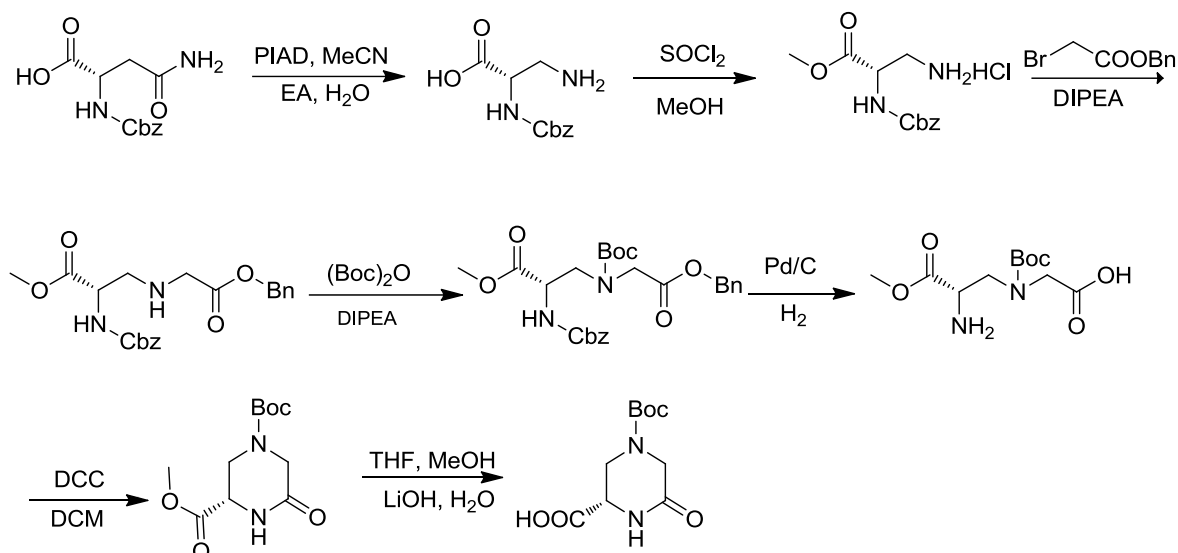
Етап В: 3-фтор-5-(метилтіо)анілін. До розчину (3-фтор-5-нітрофеніл)(метил)сульфану (90 мг, 0,48 ммоль) у MeOH (10 мл) додають 10 % Pd/C (9 мг) однією порцією. Отриману суміш продувають тричі H_2 і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суспензію фільтрують крізь целіт, а осад на фільтрі промивають MeOH (5 мл). Фільтрат концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах. MS: 158,0($M+1$)⁺.

Загальна методика одержання (S)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбонової кислоти



До суміші (S)-2-аміно-4-гідроксибутанової кислоти (10 г, 84,0 ммоль) і 250 мл водн. NaOH (2 моль/л, 20,4 г, 510 ммоль) при 0 °С додають розчин трифосгену в діоксані (25,3 г у 125 мл діоксан) по краплях за 1 год. Під час додавання внутрішню температуру тримають нижче 5 °С. Суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш потім концентрують під вакуумом, з подальшим додаванням 200 мл CH_3CN . Отриманий суміш потім нагрівають до 60 °С і енергійно перемішують протягом 0,5 год. Гарячу суміш одразу ж фільтрують. Фільтрат потім концентрують до 100 мл і бажаний продукт осаджують. Сирий продукт збирають за допомогою фільтрування і використовують безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення. MS: 146,0($M+1$)⁺.

Загальна методика одержання (S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-6-оксопіперазин-2-карбонової кислоти



Етап А: (S)-3-Аміно-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропанова кислота. До суміші (S)-4-аміно-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксобутанової кислоти (3 г, 11,3 ммоль) у MeCN (20 мл), EtOAc (20 мл) і H₂O (10 мл) додають PIAD (4,38 г, 13,5 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш фільтрують, а фільтрат концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту. MS: 239,1 (M+1)⁺.

Етап В: гідрохлорид (S)-метил-3-аміно-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноату. До перемішаного розчину MeOH (50 мл) додають SOCl₂ (5 мл) по краплях при 0 °С. Отриману суміш перемішують при 0 °С протягом 0,5 год., перед тим, як додають (S)-3-аміно-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропанову кислоту (2,6 г, 10 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту. MS: 253,1 (M+1)⁺.

Етап С: (S)-метил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоетил)аміно)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноат. До розчину гідрохлориду (S)-метил-3-аміно-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноату (2,6 г, 0,01 моль) у THF (40 мл) додають DIPEA (4,0 г, 0,03 моль) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 5 хв, з подальшим додаванням бензил 2-бромацетату (4,7 г, 0,02 моль). Потім суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджують за допомогою додавання H₂O, а потім екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 40 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 401,2 (M+1)⁺.

Етап D: (S)-метил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоетил)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноат. До розчину (S)-метил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоетил)аміно)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноату (3,0 г, 7,5 ммоль) у THF (40 мл) додають DIPEA (2,9 г, 22,5 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 5 хв. з подальшим додаванням ди-трет-бутилдикарбонату (3,27 г, 15 ммоль). Потім суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Після зупинки реакції насиченим розчином NaHCO₃, отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 60 мл) і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 501,2 (M+1)⁺.

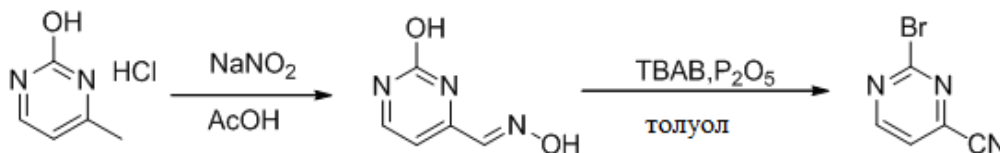
Етап Е: (S)-2-((2-аміно-3-метокси-3-оксопропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)оцтова кислота. До розчину (S)-метил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоетил)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноату (2,5 г, 5 ммоль) у MeOH (30 мл) додають 10 % Pd/C (250 мг). Суміш перемішують під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрують крізь целіт, а для одержання бажаного продукту фільтрат концентрують під вакуумом. MS: 277,1 (M+1)⁺.

Етап Е:(S)-1-трет-бутил-3-метил-5-оксопіперазин-1,3-дикарбоксилат. До розчину (S)-2-((2-аміно-3-метокси-3-оксопропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)оцтової кислоти (1,2 г, 4 ммоль) у DCM (100 мл) додають DCC (1,34 г, 6 ммоль) при 5 °С. Суміш перемішують при 10 °С протягом 4 год. з подальшим додаванням Et₃N (0,88 г, 8 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год., а потім концентрують. Осад додають до EtOAc (20 мл) і

фільтрують осад. Фільтрат концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 259,1 (M+1)⁺.

Етап F: (S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-6-оксопіперазин-2-карбонова кислота. До суміші (S)-1-трет-бутил-3-метил-5-оксопіперазин-1,3-дикарбоксилату (500 мг, 1,9 ммоль) у MeOH (20 мл) і THF (20 мл) додають розчин LiOH·H₂O (159 мг, 3,8 ммоль) у H₂O (10 мл) при 0 °C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім розділяють між EtOAc (25 мл) і H₂O. Водний шар підкислюють 2н HCl до pH 3-4, а потім екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 20 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують до одержання бажаного продукту, який використовують безпосередньо у наступній реакції. MS: 245,1 (M+1)⁺.

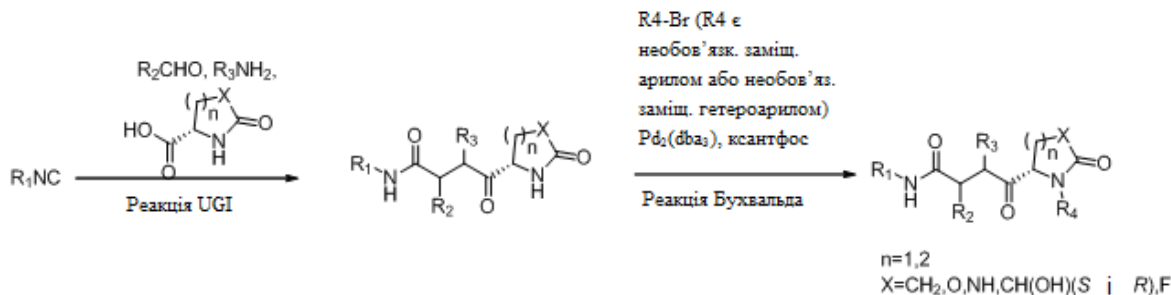
Загальна методика одержання 2-бромпіримідин-4-карбонітрилу



Етап А: оксим 2-гідрокси-4-карбоксіальдегіду. Гідрохлорид 2-гідрокси-4-метилпіримідину (25,0 г 171 ммоль) і нітрат натрію (17,7 мг, 260 ммоль) повільно додають у 200 мл 50 % оцтову кислоту при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Отриману суспензію і тверді речовини для одержання бажаного продукту фільтрують, промивають водою і висушують. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 7,92 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,43 (d, J=6,4 Гц, 1H). MS: 140,0 (M+1)⁺.

Етап В: 2-Бромпіримідин-4-карбонітрил. Суміш оксиму 2-гідрокси-4-карбоксіальдегіду (9 г, 28,8 ммоль), броміду тетрабутиламонію (10 г, 71,9 ммоль) і п'ятиокису фосфору (2 г, 14,4 ммоль) у толуолі (300 мл) перемішують при 120 °C протягом 2 год. Отриману суміш фільтрують, а фільтрат концентрують. Отриманий осад очищають за допомогою колонкової хроматографії для одержання бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,82 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=4,8 Гц, 1H). MS: 185,0 (M+1)⁺.

Загальні синтетичні методики одержання сполуки формули I:



Загальні методики у випадку реакції UGI:

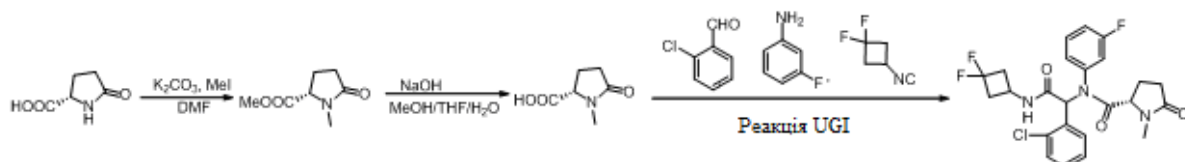
Суміш альдегіду (3,5 ммоль) і аніліну (3,5 ммоль) у MeOH (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають кислоту (3,5 ммоль), а реакційну суміш перемішують ще протягом 30 мин, з подальшим додаванням ізоціаніда (3,5 ммоль). Отриману суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і швидко охолоджують H₂O. Отриману суміш розділяють між EtOAc і H₂O. Органічний шар промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄, а потім концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою стандартного способу.

Загальні методики у випадку реакції Бухвальда:

Суміш аміну (0,30 ммоль), броміду арилу (0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (129 мг, 0,39 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18 мг, 0,02 ммоль) і ксантифосу (9,4 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішують під N₂ при 80 °C протягом ночі. Після фільтрації, фільтрат концентрують під вакуумом, а осад очищають за допомогою стандартного способу для одержання бажаних продуктів.

Приклад 1. Одержання (S)-метил-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксилату.

Сполуку 2 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.



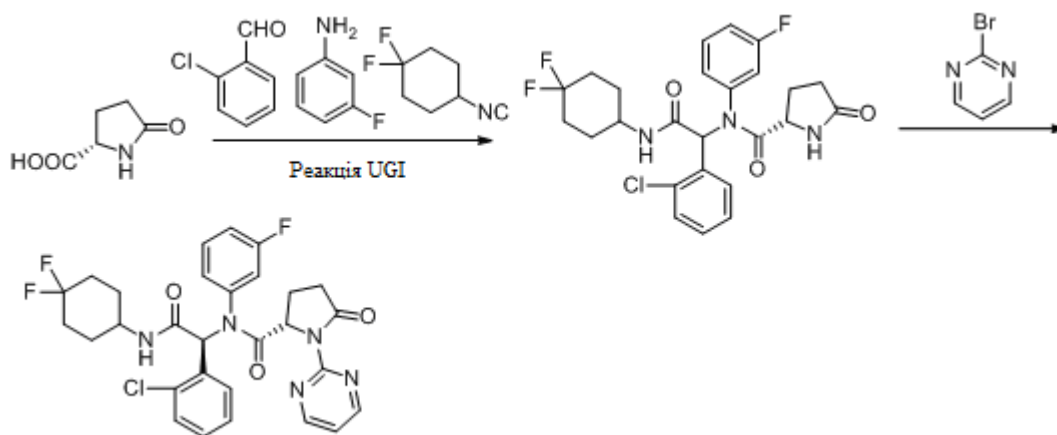
Етап А: (S)-метил-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксилат. До суміші (S)-5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти (5,0 г, 38,8 ммоль) у DMF (50 мл) додають безводний K_2CO_3 (16 г, 116 ммоль) і йодметан (16,4 г, 116 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівають до 40 °С, перемішують протягом 24 год. і концентрують під вакуумом. Осад осаджують EtOAc (80 мл) і фільтрують. Осад на фільтрі промивають EtOAc (2 × 10 мл). Для одержання бажаного продукту об'єднані фільтрати концентрують, а осад очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. 1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,18-4,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56-2,29 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 1H). MS: 158,1 (M+1)⁺.

Етап В: (S)-1-Метил-5-оксопіролідін-2-карбонова кислота. До розчину (S)-метил-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксилату (0,6 г, 3,8 ммоль) у MeOH (6 мл) додають THF (2 мл), H_2O (2 мл) і NaOH (0,45 г, 11,4 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год., а потім підкислюють 2 н HCl до pH=3-4 при 0 °С. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 30 мл), зв'язані органічні шари висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують для одержання сирого продукту у вигляді жовтої твердої речовини (0,8 г), яку використовують безпосередньо на наступних етапах. MS: 142,1 (M-1)⁻.

Етап С: Сполука 2. 2-хлорбензальдегід (117 мг, 0,83 ммоль), 3-фторанілін (92,5 мг, 0,83 ммоль), сиру (S)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбонову кислоту (200 мг ~60 % чистота, 0,83 ммоль) і 1,1-дифтор-3-ізоціаногідроксид (119 мг, 90 % чистота, 1,0 ммоль) використовують у реакції Ugi для одержання бажаного продукту (діастереомерна суміш). 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,52 (d, J=4,9 Гц, 0,2H), 8,16 (m, 0,3H), 7,87-7,47 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,08-6,89 (m, 3,3H), 6,74 (d, J=6,0 Гц, 0,7H), 6,57 (m, 2H), 4,42-4,26 (m, 1,3H), 4,20-4,08 (m, 0,5H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,63-1,82 (m, 6H). MS: 494,1 (M+1)⁺.

Приклад 2. Одержання (S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду.

Сполуки 3 і 4 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.



Сполука 4

Етап А. (S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. 3-фторанілін (86 мг, 0,78 ммоль), 2-хлорбензальдегід (109 мг, 0,78 ммоль), (S)-5-оксопіролідін-2-карбонову кислоту (100 мг, 0,78 ммоль) і 1,1-дифтор-4-ізоціаногідроксид (135 мг, 0,91 ммоль) використовують у реакції Ugi для одержання бажаного продукту. MS: 508,1 (M+1)⁺.

Етап В. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-карбоксамід і (S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-карбоксамід. Суміш (S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (100 мг, 0,20 ммоль), 2-бромпіримідину (47 мг, 0,30 ммоль), Cs_2CO_3 (129 мг, 0,39 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (18 мг, 0,02 ммоль) і ксантфосу (9,4 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішують під N_2 при 80 °С протягом ночі. Після фільтрації,

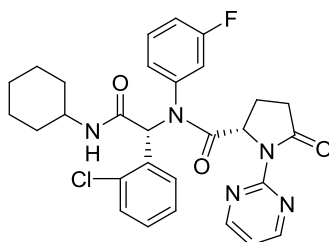
фільтрат концентрують під вакуумом, а для одержання бажаних продуктів осад очищають за допомогою стандартного способу.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідин-2-карбоксамід. Сполука 4 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,71 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09-6,87 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,86 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 7H), 1,47 (m, 2H); MS: 586,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідин-2-карбоксамід. Сполука 3, ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,75 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,08 (dt, J=11,3, 6,3 Гц, 3H), 6,99 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,13-5,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67-2,46 (m, 1H), 2,44-2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 8H). MS: 586,1 (M+1)⁺.

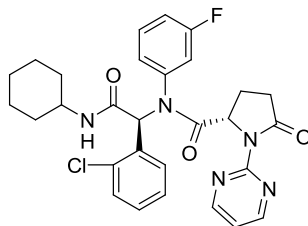
Наступні аналоги були синтезовані за допомогою процедур, викладених вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніду і галогензаміщеного для ароматичного циклу або гетероароматичного циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище або аналогічних їм реагентів і розчинників, і очищених за допомогою стандартних способів.

Сполука 6



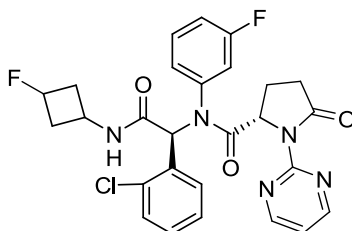
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,75 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25-6,81 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,98-3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46-1,17 (m, 4H). MS: 550,2 (M+1)⁺.

Сполука 7



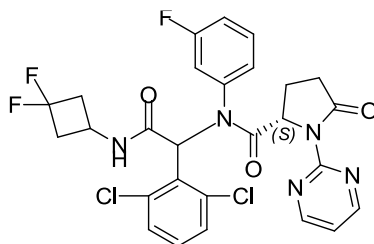
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23-6,72 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,87 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,74-4,42 (m, 1H), 3,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,19-2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 1H), 2,13-1,73 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (m, 4H). MS: 550,2 (M+1)⁺.

Сполука 49



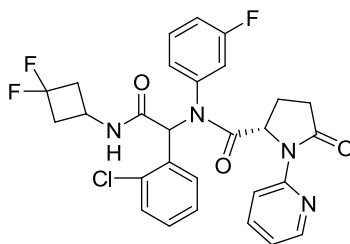
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,69 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49-6,68 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,93 (m, 3H), 2,23 (m, 8H). MS: 540,1 (M+1)⁺.

Сполука 51



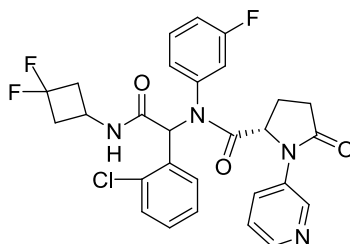
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,81 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,04-7,79 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 1H), 7,13-6,92 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,25-5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,73 (dd, $J=16,0$, 6,9 Гц, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,14-1,93 (m, 1H). MS: 592,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Сполука 5



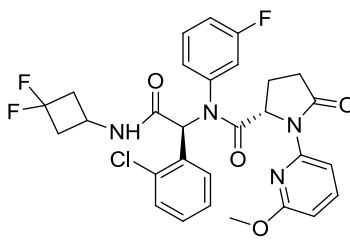
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,46-8,32 (m, 1,7H), 7,78-7,61 (m, 1,5H), 7,39 (m, 1,5H), 7,23 (m, 1,6H), 7,13-6,88 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,01-4,77 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, $J=5,5$ Гц, 0,3H), 3,13-2,75 (m, 3H), 2,61-2,22 (m, 3H), 2,17-1,90 (m, 1H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 Сполука 10



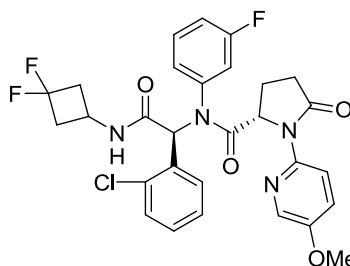
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,56 (m, 2H), 8,16 (s, 1,3H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2,6H), 7,19 (s, 1H), 7,12-6,82 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 4,26 (m, 1,3H), 3,90-3,82 (m, 0,3H), 2,87 (m, 3H), 2,64-1,98 (m, 6H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Сполука 41



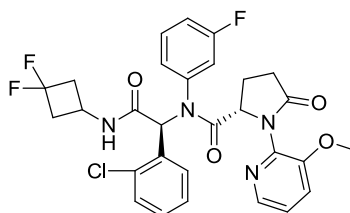
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,51 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,12 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10-2,63 (m, 3H), 2,60-2,00 (m, 5H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 Сполука 26



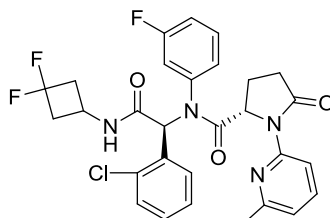
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (m, 1H), 8,05 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,25-6,78 (m, 6H), 6,38 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11-2,72 (m, 3H), 2,66-2,29 (m, 3H), 2,23-1,86 (m, 2H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 Сполука 17



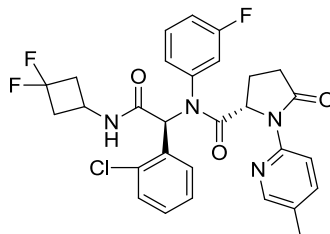
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,10-6,87 (m, 3H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 3,10-2,69 (m, 3H), 2,60-2,15 (m, 4H), 2,12-1,87 (m, 1H). MS: 587,2 ($M+1$) $^+$.

5 Сполука 28



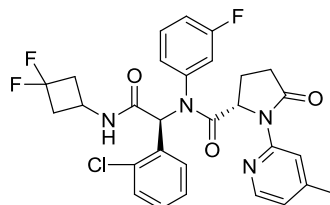
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19 (m, 1H), 7,79-7,33 (m, 3H), 7,28-7,06 (m, 4H), 7,06-6,83 (m, 4H), 6,47-6,32 (m, 2H), 5,09-4,91 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09-2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,53-1,99 (m, 5H). MS: 571,0 ($M+1$) $^+$.

10 Сполука 21



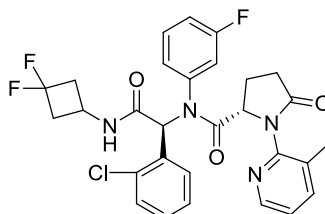
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,04-6,83 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,26-1,84 (m, 3H). MS: 571,2 ($M+1$) $^+$.

15 Сполука 27



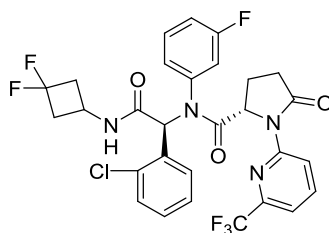
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30-8,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24-6,85 (m, 6H), 6,46-6,16 (m, 2H), 4,94 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,10-2,74 (m, 3H), 2,60-2,43 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23-1,91 (m, 2H). MS: 571,2 ($M+1$) $^+$.

20 Сполука 15

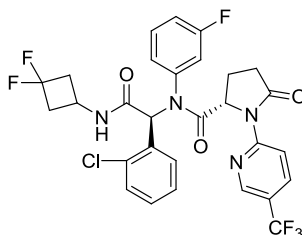


^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25-6,96 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12-4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,14-2,74 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,28 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 1H). MS: 571,2 ($M+1$) $^+$.

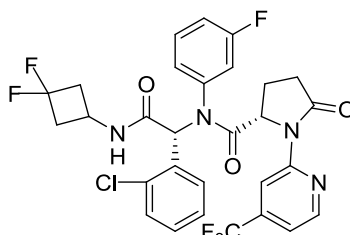
25 Сполука 25



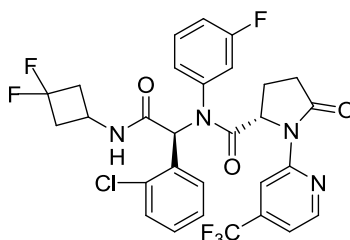
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,30 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,96-6,83 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (d, J=6,5 Гц, 1H), 5,31-4,93 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H). MS: 625,1(M+1)⁺.
5 Сполука 31



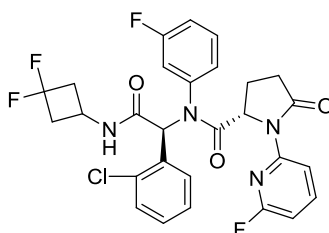
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,91-8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,34 (m, 3H), 7,22-6,75 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,95 (dd, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,13-2,76 (m, 3H), 2,68-1,83 (m, 5H). MS: 625,1(M+1)⁺.
10 Сполука 39



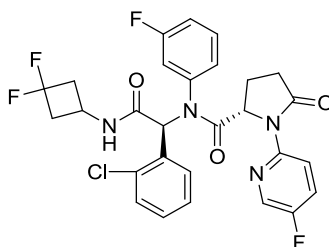
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,65 (d, J=23,6 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,29 (m, 3H), 7,26-6,71 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,10-2,62 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,36-1,84 (m, 4H). MS: 625,1 (M+1)⁺.
15 Сполука 40



¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,15-2,76 (m, 3H), 2,66-2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 1H). MS: 625,1(M+1)⁺.
20 Сполука 11

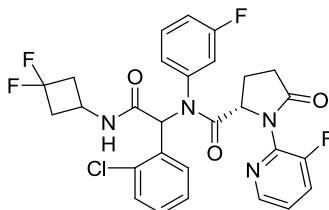


¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,67 (dd, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59-2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS: 575,1 (M+1)⁺.
25 Сполука 29



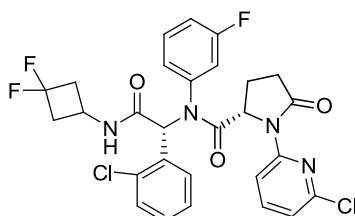
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07-2,76 (m, 3H), 2,58-2,29 (m, 3H). MS: 575,0 (M+1) $^+$.

5 Сполука 12



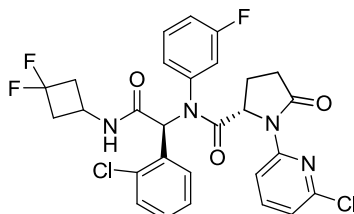
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,27 (m, 1H), 7,64-7,30 (m, 3H), 7,27-6,62 (m, 7H), 6,47-6,30 (m, 1H), 6,28-6,07 (m, 1H), 5,00-4,55 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,12-2,67 (m, 3H), 2,65-2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 2H). MS: 575,1(M+1) $^+$.

10 Сполука 34



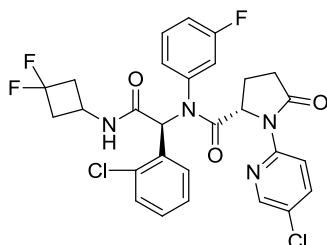
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49-6,84 (m, 8H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,07-4,74 (m, 1H), 4,25 (d, $J=51,6$ Гц, 1H), 3,10-2,67 (m, 3H), 2,63-1,85 (m, 5H), 1,25 (s, 1H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

15 Сполука 35



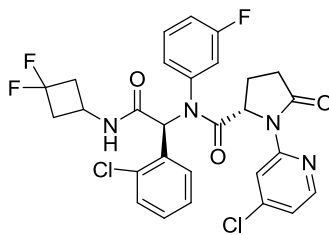
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86-7,34 (m, 4H), 7,25-6,79 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,70 (m, 3H), 2,63-1,87 (m, 6H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

20 Сполука 48



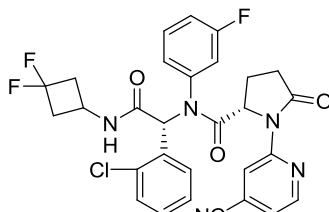
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59-8,19 (m, 2H), 7,82-7,57 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,89 (dd, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21-2,69 (m, 3H), 2,61-1,88 (m, 5H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

25 Сполука 33



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,03 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23-6,65 (m, 8H), 6,45-5,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,04-2,65 (m, 4H), 2,65-1,83 (m, 5H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

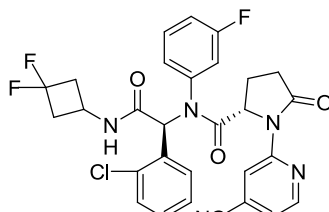
Сполука 36



5

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,79-8,51 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,02-2,66 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 4H). MS: 582,1(M+1) $^+$.

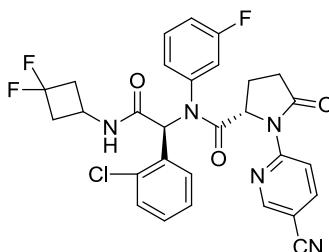
Сполука 37



10

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85-7,30 (m, 3H), 7,24-6,79 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,46-2,11 (m, 3H), 1,97 (m, 1H). MS: 582,1(M+1) $^+$.

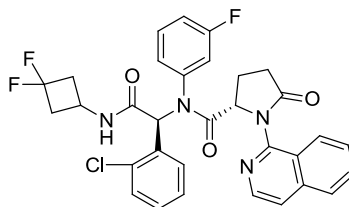
Сполука 47



15

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66-8,38 (m, 2H), 7,90 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,30-2,78 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (s, 1H). MS: 582,1(M+1) $^+$.

Сполука 16

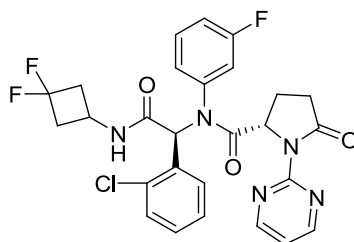


20

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,86-7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09-2,77 (m, 3H), 2,67-2,44 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H). MS: 607,2 (M+1) $^+$.

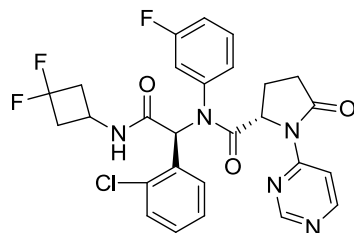
25

Сполука 1



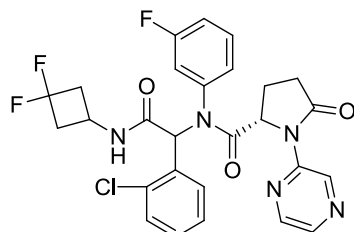
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13-6,77 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,00-4,62 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,19-2,71 (m, 3H), 2,69-1,83 (m, 5H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Сполука 22



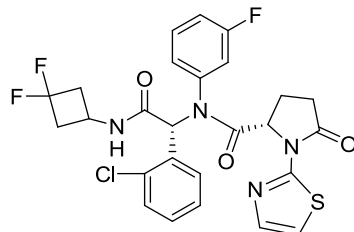
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-0,83 (m, 4H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Сполука 18



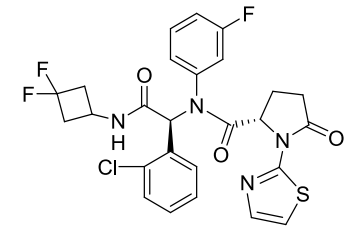
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,70 (s, 1H), 8,48-8,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,13-6,89 (m, 3H), 6,55-6,14 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64-2,40 (m, 2H), 2,34-1,99 (m, 3H). MS: 558,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Сполука 13



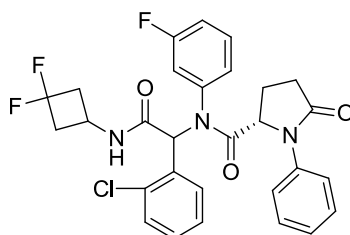
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,28-6,95 (m, 6H), 6,44 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,11-2,79 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 1H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Сполука 14



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26-6,82 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 6,09 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08-2,84 (m, 2H), 2,63-2,36 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

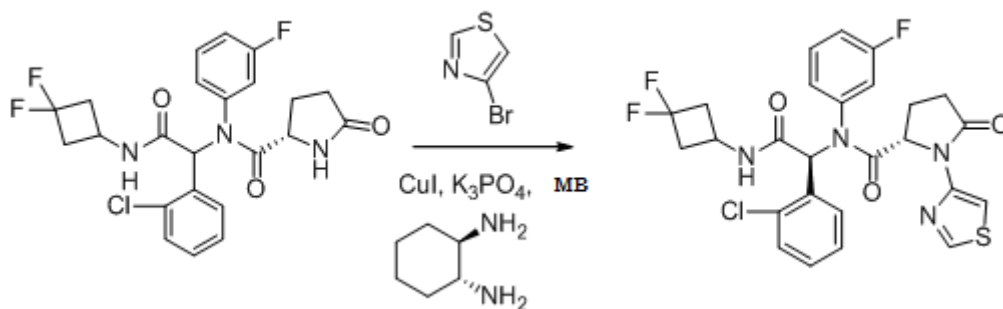
Сполука 23



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78-7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24-6,82 (m, 4H), 6,38 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,10-2,59 (m, 3H), 2,59-1,99 (m, 6H). MS: 556,2 (M+1) $^+$.

Приклад 3. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(тіазол-4-іл)піролідін-2-карбоксаміду

Сполуки 42 і 43 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.

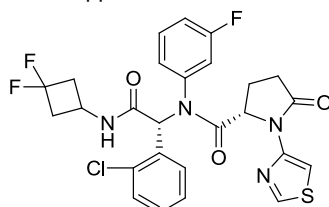


Сполука

43

Суміш (2S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (200 мг, 0,417 ммоль), 4-бромтіазолу (0,045 мл, 0,626 ммоль, 1,5 екв.), K_3PO_4 (124 мг, 0,585 ммоль, 1,4 екв.), CuI (8 мг, 0,1 екв.) і транс-1,2-діаміноциклогексану (0,24 екв.) у діоксані (2 мл) перемішують при 110 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 30 хвилин. Отриману суміш фільтрують крізь шар целіта. Фільтрат концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищують за допомогою стандартного способу.

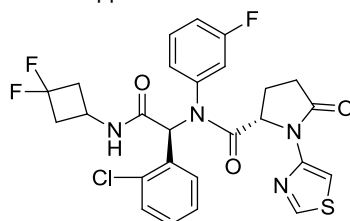
(S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(тіазол-4-іл)піролідін-2-карбоксамід



Сполука 42

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,30-6,90 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,88 (dd, $J=9,3, 3,0$ Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,17-2,63 (m, 3H), 2,58-1,99 (m, 5H). MS: 563,1 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(тіазол-4-іл)піролідін-2-карбоксамід

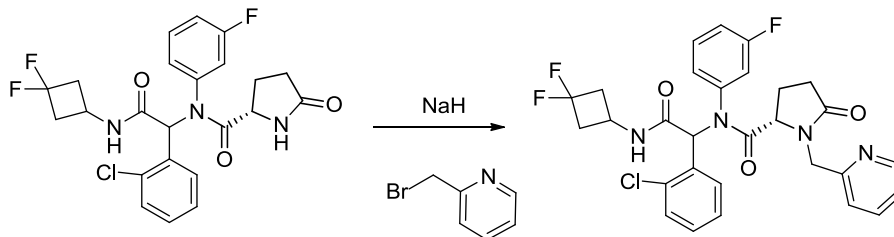


Сполука 43

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): α 8,60 (s, 1H), 8,06-7,56 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22-6,79 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14-2,70 (m, 4H), 2,63-2,21 (m, 4H). MS: 563,1 (M+1) $^+$.

Приклад 4. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піридин-2-ілметил)піролідин-2-карбоксаміду

Сполуку 44 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.



5

Сполука 44

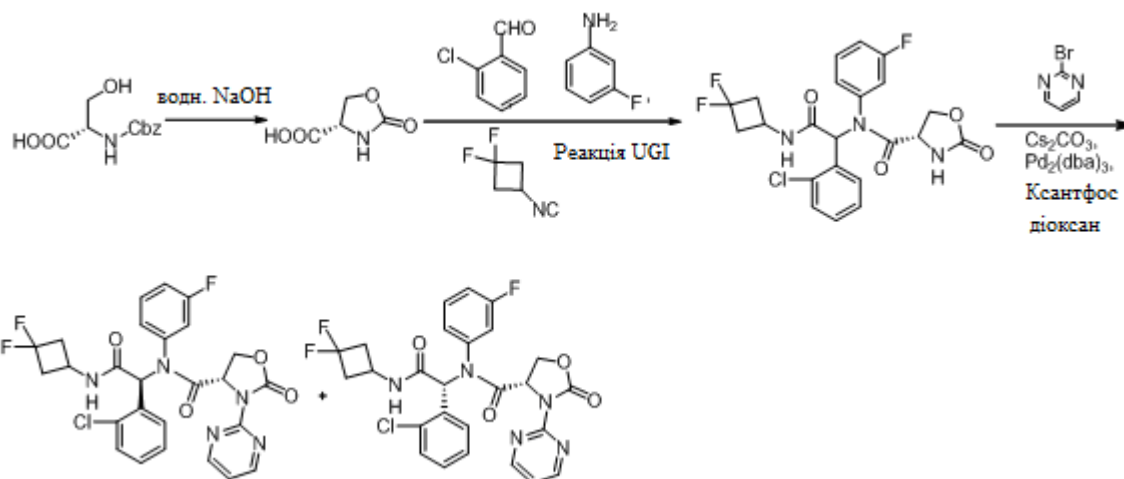
До розчину (2S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксаміду (200 мг, 0,42 ммоль) у сухому DMF (20 мл) додають NaH (20 мг, 0,84 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С протягом 0,5 год. з подальшим додаванням 2-(бромметил)піридину (106 мг, 0,42 ммоль). Потім суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Отриману суміш повільно додають по краплях до 100 мл води, а потім екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 20 мл). Зв'язані органічні шари промивають насиченим водн. LiCl, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,88-7,37 (m, 3H), 7,19-5,95 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81-1,57 (m, 6H). MS: 571,2 (M+1)⁺.

10

15

Приклад 5. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-3-гідрокси-2-(піримідин-2-іламіно)пропанаміду.

Сполуку 9 одержують відповідно до наступної схеми, з застосуванням наступного протоколу.



20

Етап А: (S)-2-оксооксазолідин-4-карбонова кислота. До розчину NaOH (0,8 г, 20 ммоль) у воді (4 мл) додають (S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанову кислоту (1 г, 4,2 ммоль) по частинах при 0 °С за 3 хв. Отриманий розчин нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Після охолодження до 0 °С, розчин доводять до pH=1-2 за допомогою 2 н HCl. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (4 × 10 мл). Зв'язані органічні шари висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 13,93-12,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,49 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,32 (m, 2H); MS: 130,0 (M-1)⁻.

25

Етап В: (4S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід. 2-хлорбензальдегід (160 мг, 1,14 ммоль), 3-фторанілін (127 мг, 1,14 ммоль) (S)-2-оксооксазолідин-4-карбонову кислоту (150 мг, 1,14 ммоль) і 1,1-дифтор-3-ізоціанобіклобутан (181 мг, 90 % чистоти, 1,37 ммоль) використовують у реакції Ugi для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 482,1 (M+1)⁺.

30

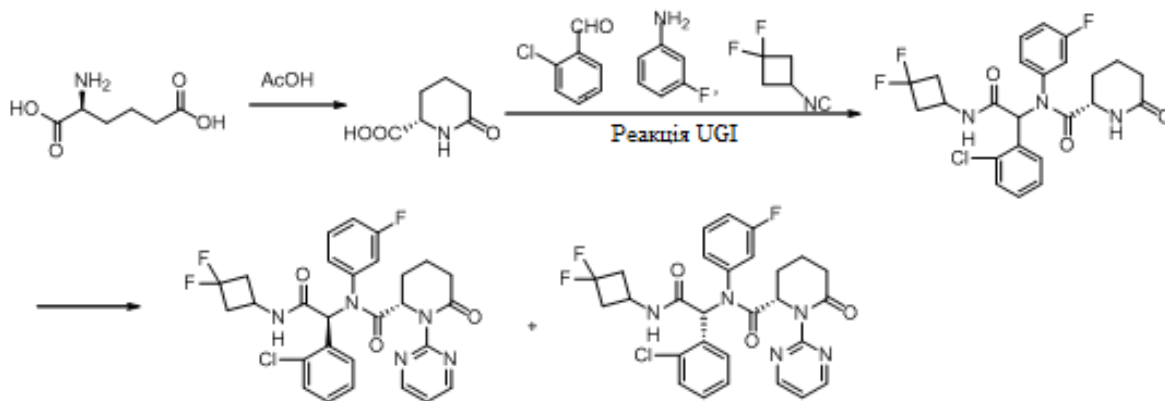
35

Етап С: (S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-3-(піримідин-2-іл)оксазолідин-4-карбоксамід і (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-3-(піримідин-2-

іл)оксазолідин-4-карбоксамід. Суміш (4S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторцикло-бутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксаміду (350 мг, 0,73 ммоль), 2-бромпіримідину (150 мг, 0,94 ммоль), Cs₂CO₃ (500 мг, 1,52 ммоль), Pd₂(dba)₃ (66 мг, 0,07 ммоль) і ксантифосу (42 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) перемішують під N₂ при 80 °C протягом 18 год., а потім фільтрують крізь шар целіта. Фільтрат концентрують під вакуумом, а осад очищають стандартним способом для одержання (S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-3-(піримідин-2-іл)оксазолідин-4-карбоксаміду (8) ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,73 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,95 (s, 0,8H), 7,74 (s, 0,2H), 7,41 (d, J=7,5 Гц, 1,6H), 7,24 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-6,94 (m, 4,3H), 6,73 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6,48 (d, J=73,8 Гц, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (dd, J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,29 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H); MS: 560,1 (M+1)⁺ і (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-3-(піримідин-2-іл)оксазолідин-4-карбоксамід (9) ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,68 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-6,86 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (dd, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). MS: 560,1 (M+1)⁺.

Приклад 6. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)-аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-2-карбоксаміду

Сполуки 19 і 20 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.



Етап А. (S)-6-Оксопіперидин-2-карбонова кислота. Розчин (S)-2-аміногександіонової кислоти (470 мг, 2,9 ммоль) у 20 % AcOH (5 мл) перемішують при 110 °C протягом ночі. Розчинник видаляють під вакуумом, а осад розчиняють в EtOH (10 мл). Амінокислоту, що не прореагувала, осаджують і відфільтровують. Фільтрат концентрують для одержання сирого бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах. MS: 142,1 (M-1)⁻.

Етап В. (S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксопіперидин-2-карбоксамід. 3-фторанілін (217 мг, 1,96 ммоль), 2-хлорбензальдегід (274 мг, 1,96 ммоль), (S)-6-оксопіперидин-2-карбонову кислоту (280 мг, 1,96 ммоль) і 1,1-дифтор-3-ізоціанобутиран (280 мг, 1,96 ммоль) використовують у реакції UGI для одержання бажаного продукту. MS: 494,1 (M+1)⁺.

Етап С. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-2-карбоксамід і (S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-2-карбоксамід. Суміш, яка складається з (1R)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-3-оксо-2-(піримідин-2-іл)циклогексанкарбоксаміду (250 мг, 0,51 ммоль), 2-бромпіримідину (121 мг, 0,76 ммоль), Cs₂CO₃ (331 мг, 1,01 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль) і ксантифосу (29 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) перемішують під N₂ при 80 °C протягом ночі, а потім фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом, а осад очищають за допомогою стандартного способу для одержання бажаних продуктів.

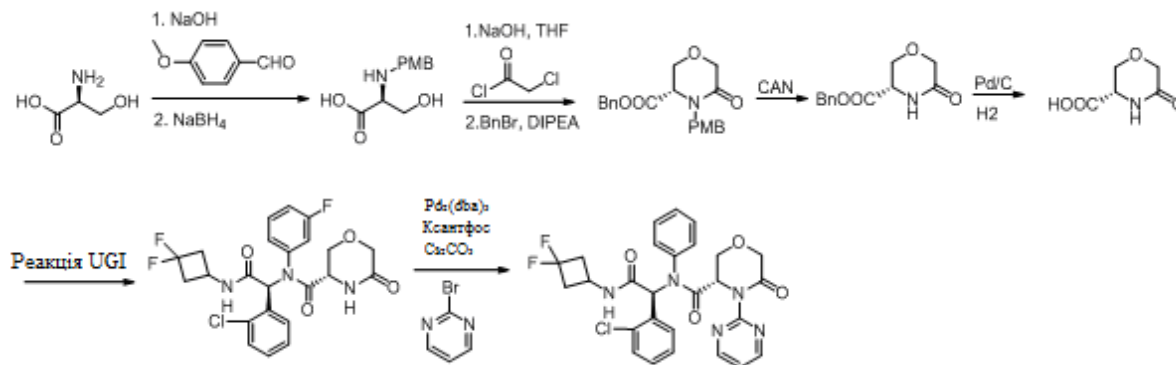
(S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-2-карбоксамід (Сполука 19). ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,26-6,95 (m, 6H), 6,87 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,01 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,85-2,28 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 2H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-6-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-2-карбоксамід (Сполука 20). ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,74 (d,

J=4,8 Гц, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,56-7,32 (m, 1H), 7,27-6,85 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,67-4,48 (m, 1H), 4,34-4,01 (m, 1H), 2,95-2,60 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,97-1,59 (m, 4H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

Приклад 7. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-4-(піримідин-2-іл)морфолін-3-карбоксаміду

Сполуку 30 одержують відповідно до наступної схеми, із застосуванням наступного протоколу.



Етап А: (S)-3-гідрокси-2-(4-метоксибензиламіно)пропанова кислота. (S)-2-аміно-3-гідроксипропанову кислоту (8,4 г, 80 ммоль) розчиняють у розчині NaOH (3,2 г, 80 ммоль) у H₂O (40 мл). Після охолодження до 10 °С, 4-метоксибензальдегід (21,7 г, 160 ммоль) додають по краплях за 10 хв. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім охолоджують до 0 °С. NaBH₄ (1,67 г, 44 ммоль) додають по частинах і отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Суміш промивають Et₂O (2 × 50 мл). Водну фазу доводять до pH 4,5 за допомогою 2 н HCl при 0 °С. Осад фільтрують, промивають петролейним ефіром (20 мл) і висушують під вакуумом для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 226,1 (M+1)⁺.

Етап В: (S)-бензил 4-(4-метоксибензил)-5-оксоморфолін-3-карбоксилат. (S)-3-гідрокси-2-((4-метоксибензил)аміно)пропанову кислоту (5,0 г, 22 ммоль) розчиняють у розчині NaOH (1,15 г, 29 ммоль) у H₂O (60 мл). Після охолодження до 0 °С, додають по краплях хлорид 2-хлорацетилю (3,6 мл, 44 ммоль), після чого, водн. NaOH (30 мас. %) для того, щоб утримати pH=13. Після перемішування ще протягом 4 год., реакційну суміш охолоджують до 0 °С і підкислюють 2 н HCl, щоб довести pH=2~3. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Зв'язані органічні шари висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Осад розчиняють в ацетоні (150 мл), а потім обробляють BnBr (9,7 г, 51 ммоль) і DIPEA (19 мл, 111 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 356,1 (M+1)⁺.

Етап С: (S)-Бензил-5-оксоморфолін-3-карбоксилат. До розчину (S)-бензил 4-(4-метоксибензил)-5-оксоморфолін-3-карбоксилату (200 мг, 0,56 ммоль) у CH₃CN (5 мл) і H₂O (5 мл) додають CAN (церій-амоній нітрат) (1,5 г, 2,8 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год. DIPEA додають при 0 °С, щоб довести pH до 6~7 і концентрують суміш під вакуумом. Для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 236,1 (M+1)⁺.

Етап D: (S)-5-Оксоморфолін-3-карбонова кислота. До суміші (S)-бензил-5-оксоморфолін-3-карбоксилату (160 мг, 0,7 ммоль) у MeOH (8 мл) додають 10 % Pd/C (близько 5 мг). Реакційну суміш перемішують під атмосферою водню протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційна суміш фільтрують крізь шар целіту і концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS: 146,1 (M+1)⁺.

Етап Е: (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксоморфолін-3-карбоксамід. 3-Хлорбензальдегід (104 мг, 0,74 ммоль), 3-фторанілін (83 мг, 0,74 ммоль), (S)-5-оксоморфолін-3-карбонову кислоту (108 мг, 0,74 ммоль) і 1,1-дифтор-3-ізоціаногідробутан (248 мг, 1,48 ммоль) використовують у реакції Ugi для одержання бажаного продукту. MS: 496,1 (M+1)⁺.

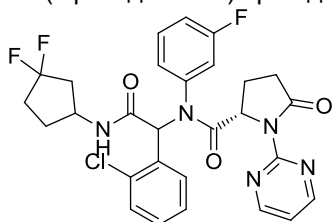
Етап F: Сполука 30. Суміш (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифтор-циклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксоморфолін-3-карбоксаміду (100 мг, 0,2 ммоль), 2-бромпіримідину (36 мг, 0,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,03 ммоль), ксантифоса (16 мг, 0,03 ммоль) і Cs₂CO₃ (160 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) перемішують при 100 °С протягом 3,5

год. під N₂. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду речовину промивають DCM (2 × 20 мл). Фільтрат випарюють, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,09-6,90 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,68-6,33 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 2H). MS: 474,1 (M+1)⁺.

Приклад 8

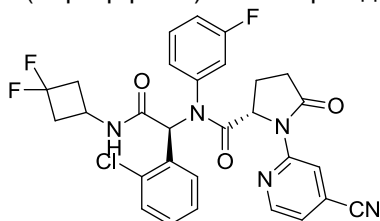
Наступні аналоги були синтезовані за допомогою методики, викладеної вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніду і галоген-заміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 73



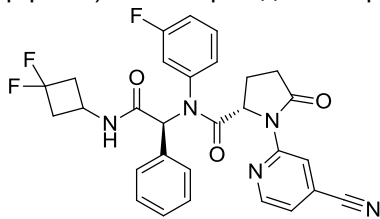
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,71 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11-6,85 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,70 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,86 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,53 (d, J=6,3 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,40-1,65 (m, 8H). MS: 572,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремії енантіомер) - Сполука 64



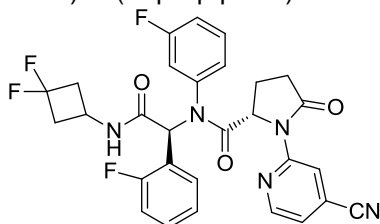
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,13-6,81 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H). MS: 582,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксо-1-фенілетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремії енантіомер) - Сполука 138



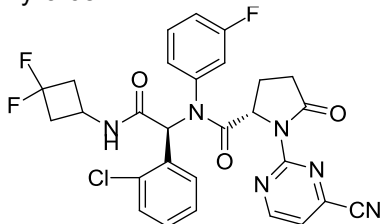
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39-7,15 (m, 6H), 7,14-6,92 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15-2,77 (m, 3H), 2,68-1,91 (m, 5H). MS: 548,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-1-(2-фторфеніл)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремії енантіомер) - Сполука 149



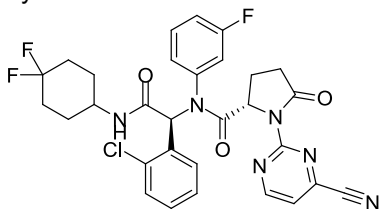
^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,14 (m, 4H), 7,13-6,69 (m, 5H), 6,25 (m, 2H), 4,88 (dd, $J=9,2$, 3,1 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,21-2,72 (m, 3H), 2,65-1,88 (m, 5H). MS: 566,2 ($M+1$) $^+$.

- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 68



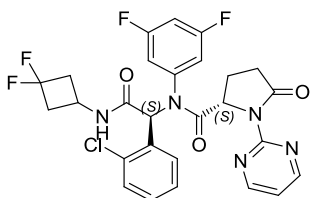
- 10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,95 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,64-2,26 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). MS: 583,1 ($M+1$) $^+$.

- (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 85



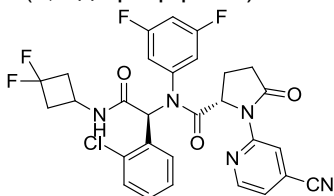
- 15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, $J=11,2$, 5,7 Гц, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,47 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,93 (dd, $J=18,6$, 8,9 Гц, 1H), 2,62 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,97 (m, 7H), 1,57-1,38 (m, 2H). MS: 611,2 ($M+1$) $^+$.

- 20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксо-1-(піримідин-2-іл)піролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 70



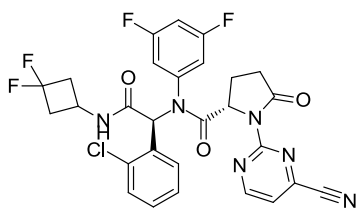
- 25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (dd, $J=9,8$, 7,6 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,87 (dd, $J=9,1$, 3,1 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11-2,83 (m, 3H), 2,64-2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H). MS: 576,1 ($M+1$) $^+$.

- (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 71



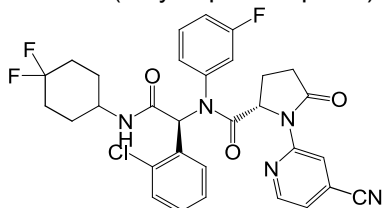
- 30 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,60-8,46 (m, 1H), 7,56 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,98-4,74 (m, 1H), 4,39-4,10 (m, 1H), 3,11-2,67 (m, 3H), 2,64-1,95 (m, 5H). MS: 600,1 ($M+1$) $^+$.

- 35 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 86



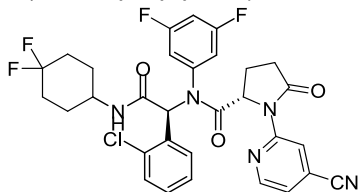
5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01-6,84 (m, 2H), 6,71 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,85 (dd, $J=9,3$, 2,7 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,15-2,80 (m, 3H), 2,67-2,26 (m, 4H), 2,08 (dt, $J=9,7$, 8,1 Гц, 1H). MS: 601 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксо-N-(3-сульфамойлфеніл)піролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 53



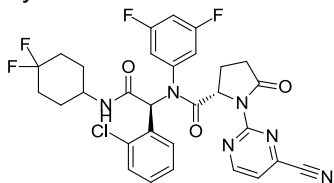
10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,61 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99-2,79 (m, 1H), 2,55 (dd, $J=13,7$, 9,9 Гц, 1H), 2,25 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,03-1,74 (m, 5H), 1,56-1,36 (m, 2H). MS: 610,2 ($M+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 81



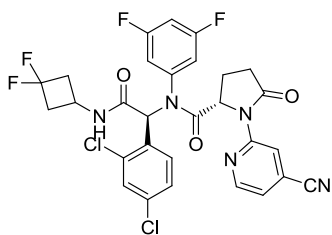
15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,95 (dd, $J=9,3$, 3,2 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,68-1,35 (m, 3H), 0,85-0,95 (m, 1H). MS: 628,2 ($M+1$) $^+$.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) – Сполука 87



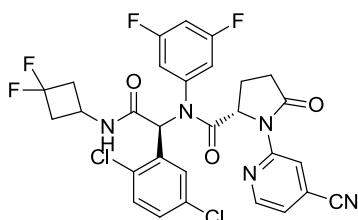
25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,22 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00-6,87 (m, 2H), 6,70 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,86 (dd, $J=9,3$, 2,7 Гц, 1H), 3,98 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,61-1,34 (m, 2H). MS: 629,2 ($M+1$) $^+$.

30 (S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-1-(2,4-дихлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 196



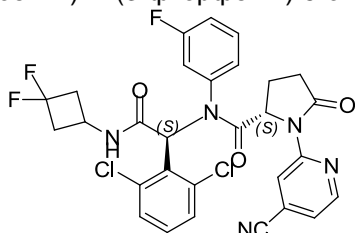
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,93 (dd, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,66-2,32 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H). MS: 634,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-1-(2,5-дихлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 201



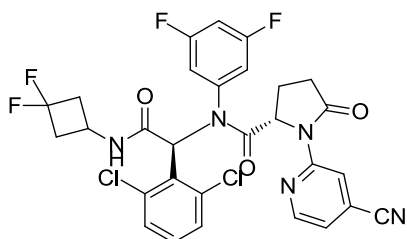
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (dd, J=5,0, 0,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (t, J=5,2 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (tt, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,65-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H). MS: 634,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-1-(2,6-дихлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 63



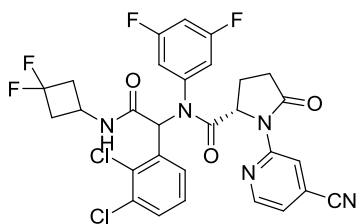
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (t, J=10,0 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,53 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,65-2,42 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 1H). MS: 616,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-1-(2,6-дихлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 199



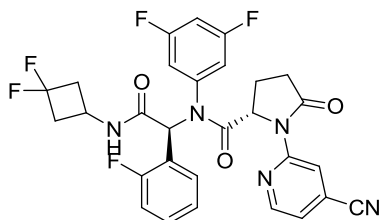
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,80-7,22 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (tt, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,56 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,83 (dd, J=9,4, 2,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,23-2,92 (m, 3H), 2,69-2,39 (m, 4H), 2,23-2,02 (m, 1H). MS: 634,2 (M+1)⁺.

(2S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-1-(2,3-дихлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 195



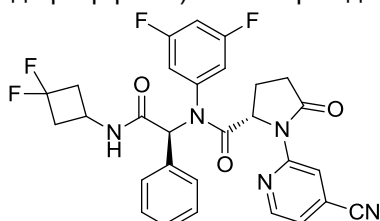
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,9, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,17-6,68 (m, 4H), 6,53-6,41 (m, 1H), 6,32-6,12 (m, 1H), 4,90-4,65 (m, 1H), 4,41-4,05 (m, 1H), 3,13 – 2,01 (m, 8H). MS: 634,1 (M+1)⁺.

- 5 (S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-1-(2-фторфеніл)-2-оксоетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 208



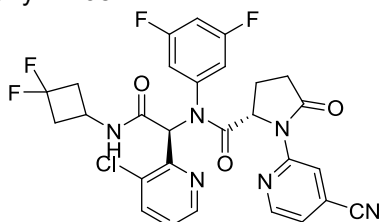
- 10 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,90 (t, J=8,2 Гц, 3H), 6,62 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=9,1, 2,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,56-2,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H). MS: 584,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 210



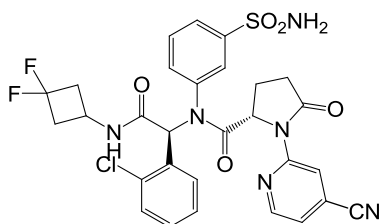
- 15 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J=5,4 Гц, 2H), 7,04 (d, J=6,7 Гц, 2H), 6,71 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,86 (dd, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 1H). MS: 566,2 (M+1)⁺.

- 20 (S)-N-((S)-1-(3-Хлорпіридин-2-іл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполуки 198

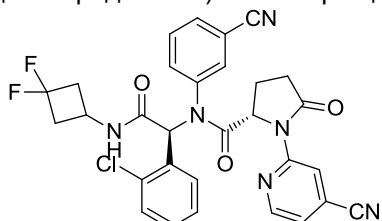


- 25 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,76-6,56 (m, 2H), 6,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H). MS: 601,1 (M+1)⁺.

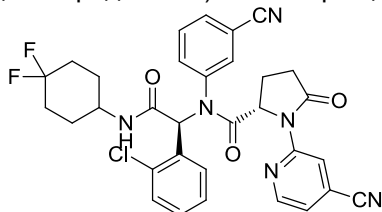
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксо-N-(3-сульфамойлфеніл)піролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 84



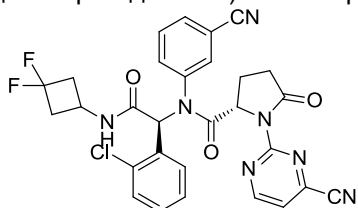
- 5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,57-8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,19 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,05-6,87 (m, 2H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,55-6,43 (m, 1H), 6,27 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 3H), 2,63-2,24 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 1H). MS: 643,1 ($M+1$) $^+$.
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 128



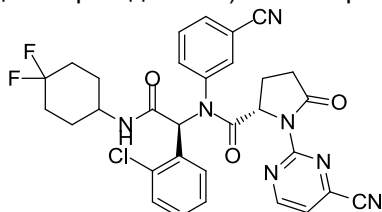
- 10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,58-7,27 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,37-2,52 (m, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H). MS: 589,1 ($M+1$) $^+$.
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 166



- 15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 8,22-8,32 (m, 1H), 7,61-7,27 (m, 4H), 7,17-7,19 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,70-2,10 (m, 6H), 1,41-1,44 (m, 2H). MS: 617,2 ($M+1$) $^+$.
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 167



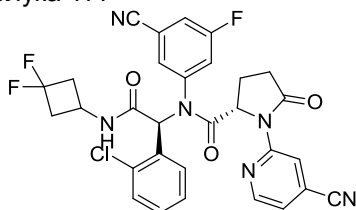
- 25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,91-9,00 (m, 1H), 8,33-8,17 (m, 1H), 7,62-7,32 (m, 5H), 7,20 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05-5,88 (m, 1H), 4,72 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91-3,05 (m, 3H), 2,70-2,25 (m, 4H), 2,13-1,92 (m, 1H). MS: 590,1 ($M+1$) $^+$.
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 178



- ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 2H), 7,19 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,04 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,64-5,44 (m, 1H), 4,74 (d,

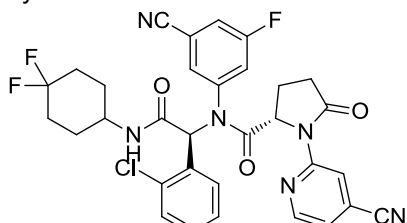
J=9,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,94 (dd, J=17,8, 9,4 Гц, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 7H). MS: 618,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) -
5 Сполука 177



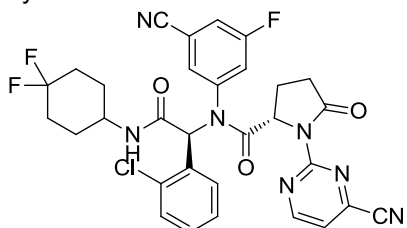
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, J=12,6, 6,3 Гц, 2H), 7,07 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J=6,1 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=13,9, 6,7 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,67-2,29 (m, 3H), 2,23-1,92 (m, 2H). MS: 607,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) -
10 Сполука 184



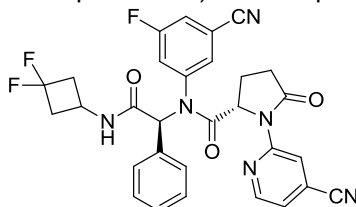
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,03 (m, 1H), 7,52-7,28 (m, 2H), 7,22 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,01 (dt, J=14,1, 10,1 Гц, 2H), 6,42 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,58 (t, J=9,9 Гц, 1H), 4,83 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 4,05-3,86 (m, 1H), 3,04-2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36-1,70 (m, 7H), 1,58-1,31 (m, 3H). MS: 636,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) -
20 Сполука 185



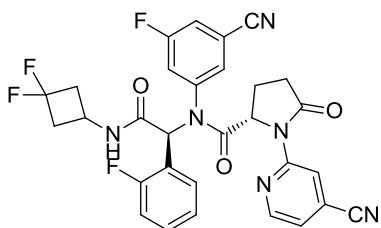
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,97 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17-1,67 (m, 7H), 1,43 (m, 2H). MS: 637,2 (M+1)⁺.

(S)-N-(3-Ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутил-аміно)-2-оксо-1-фенілетил)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 211



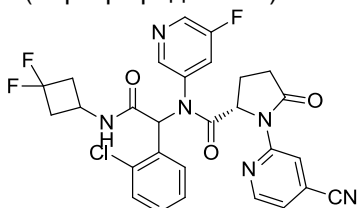
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,71 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (d, J=7,3 Гц, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,49-2,29 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H). MS: 573,2 (M+1)⁺.

(S)-N-(3-Ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-1-(2-фторфеніл)-2-оксоетил)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 207



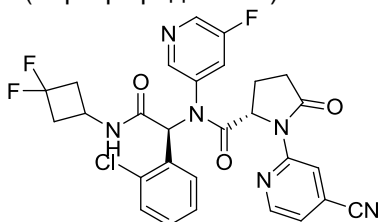
¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04-7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J=9,9 Гц, 1H), 6,95 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,09-2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,27-1,05 (m, 1H). MS: 591,2 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 91



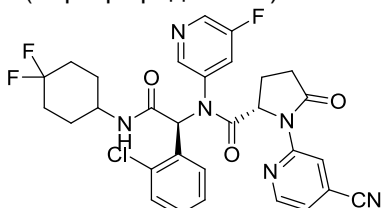
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 9,10-8,03 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,27-6,84 (m, 3H), 6,51-6,01 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,25-1,86 (m, 8H). MS: 583,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 176



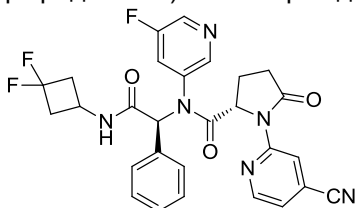
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,95-8,70 (m, 1H), 8,49 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,36-8,11 (m, 1H), 8,12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 4,84-6,79 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,11-2,74 (m, 3H), 2,65-1,91 (m, 5H). MS: 583,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 193



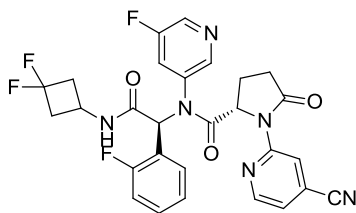
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,40-8,27 (m, 1H), 8,21-8,04 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,52-6,34 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,84 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,22-1,71 (m, 7H), 1,31 (s, 3H). MS: 611,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксо-1-фенілетил)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 147



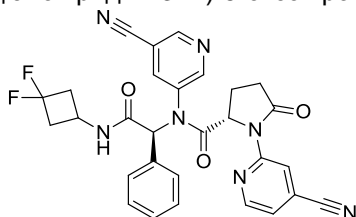
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,86 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,28 (d, J=5,9 Гц, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,26-2,82 (m, 3H), 2,69-1,88 (m, 5H). MS: 549,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-1-(2-фторфеніл)-2-оксоетил)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 148



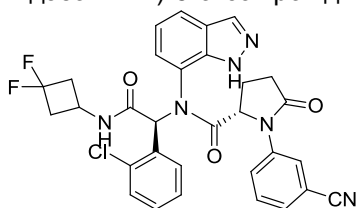
5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,99-8,60 (m, 1H), 8,55-7,97 (m, 3H), 7,35-7,19 (m, 3H), 7,07-6,89 (m, 3H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,22-2,79 (m, 3H), 2,64-1,85 (m, 5H). MS: 567,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Ціанопіридин-2-іл)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксо-1-фенілетил)-N-(5-ізоціанопіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 212



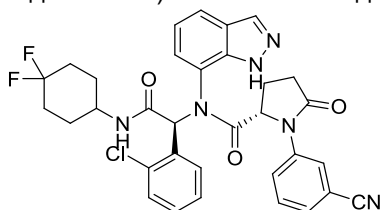
10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 9,34 (s, 1H), 8,87-8,56 (m, 4H), 8,41 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 7H), 7,01 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,73-2,20 (m, 7H), 2,07 (s, 2H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(3-ціанофеніл)-N-(1H-індазол-7-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 186



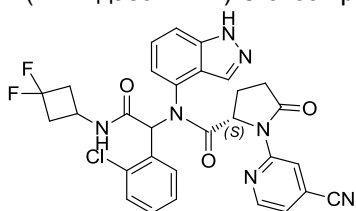
20 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,72-8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,07-5,07 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H). MS: 603,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-3-(3-ціанофеніл)-N-(1H-індазол-7-іл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 142



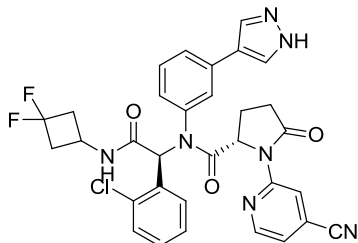
25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 13,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,70-5,69 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,08-4,99 (m, 6H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 1H). MS: 633,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 (2S)-N-((1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індазол-4-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 152



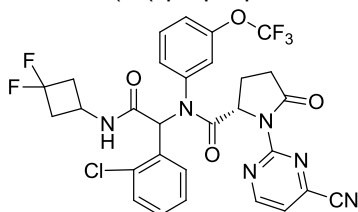
¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 13,05 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,54 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-6,97 (m, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,20-4,01 (m, 1H), 3,05-2,78 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,49-2,26 (m, 2H), 2,22-1,53 (m, 2H). MS: 604,2 (M+1)⁺.

- 5 (S)-N-(3-(1H-піразол-4-іл)феніл)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 200



- 10 ¹H NMR (400 Мгц, MeOD): δ 8,73-8,54 (m, 2H), 8,14-7,91 (m, 1H), 7,71 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,28 (m, 4H), 7,25-6,92 (m, 4H), 6,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,54-6,39 (m, 1H), 5,03 (dd, J=9,4, 2,9 Гц, 1H), 4,31-4,05 (m, 1H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,64-2,00 (m, 5H). MS: 630,2 (M+1)⁺.

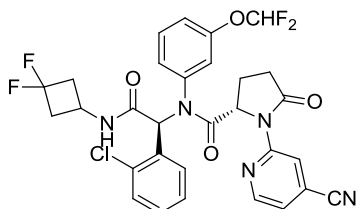
(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксо-N-(3-(трифторметокси)феніл)піролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 180



- 15 ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): α 8,96 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,89-4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,22-2,75 (m, 3H), 2,70-1,92 (m, 5H). MS: 649,1 (M+1)⁺.

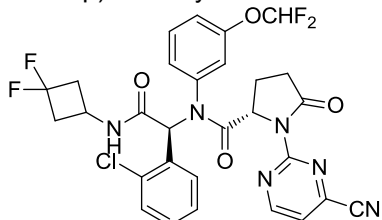
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(дифторметокси)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 181

20



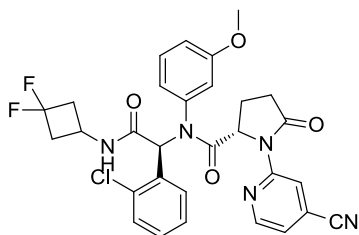
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21-6,83 (m, 6H), 6,44 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,28-6,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-2,66 (m, 3H), 2,65-1,84 (m, 5H). MS: 630,1 (M+1)⁺.

- 25 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-(дифторметокси)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 194



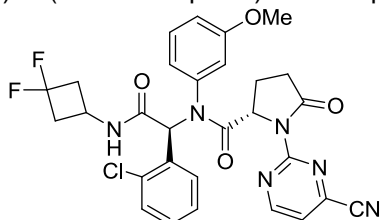
- 30 ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 9,04-8,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 6,36 (m, 2H), 4,81 (t, J=9,3 Гц, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,15-2,69 (m, 2H), 2,69-1,86 (m, 5H). MS: 631,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-метоксифеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 129



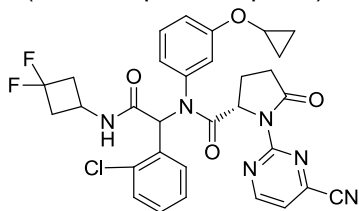
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,08 (m, 3H), 6,99 (d, J=6,7 Гц, 3H), 6,89-6,66 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,01 (dd, J=7,5, 4,0 Гц, 3H), 2,65-2,23 (m, 4H), 2,04 (d, J=9,0 Гц, 1H). MS: 594,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутил-аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-метоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 164



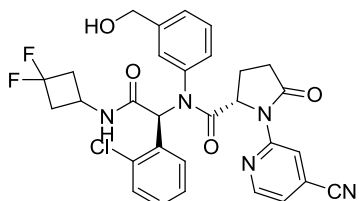
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,92 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 2H), 7,04-6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,48 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,01-2,81 (m, 3H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H). MS: 595 (M+1)⁺.

(2S)-N-((1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-циклопропоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 192



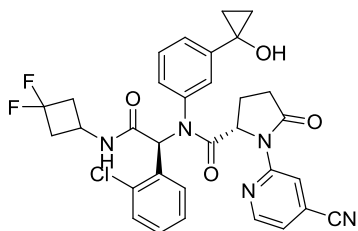
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 9,06-8,88 (m, 1H), 7,61-7,30 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,08-6,92 (m, 1H), 6,87 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6,78 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (m, 3H), 5,57-5,14 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,77-4,10 (m, 3H), 3,15-2,75 (m, 3H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,45-2,21 (m, 3H), 2,20-1,90 (m, 1H). MS: 621,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-(гідроксиметил)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 131



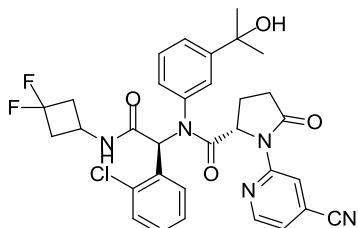
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94-7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, J=5,1, 1,3 Гц, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,44 (d, J=10,5 Гц, 1H), 6,12 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42-4,26 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 3H), 2,65-2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 2H). MS: 594,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-(1-гідроксипропіл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 140



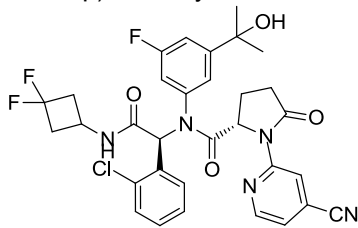
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 7,64-7,30 (m, 3H), 7,22-6,90 (m, 5H), 6,42-6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,60-1,88 (m, 5H), 1,21 (d, J=3,2 Гц, 4H). MS: 620,2 (M+1)⁺.

5 (S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 179



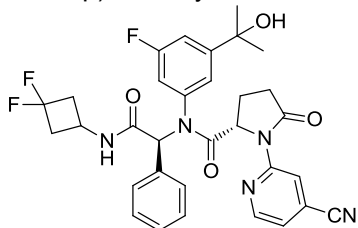
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,93-7,70 (m, 1H), 7,40-7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,01-6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,05-4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,13-2,58 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,09-1,83 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). MS: 622,2 (M+1)⁺.

10 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 150



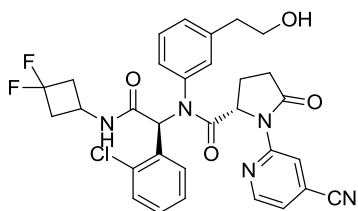
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,73-7,48 (m, 1H), 7,26-6,83 (m, 7H), 6,53-6,42 (m, 2H), 4,91 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,02-2,72 (m, 3H), 2,58-1,85 (m, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,29 (d, J=8,6 Гц, 4H). MS: 640,2 (M+1)⁺.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 155



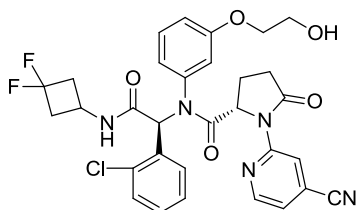
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 3H), 6,64 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,68-2,27 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,29 (d, J=9,0 Гц, 6H). MS: 639,2 (M+1)⁺.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(2-гідроксіетил)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 160



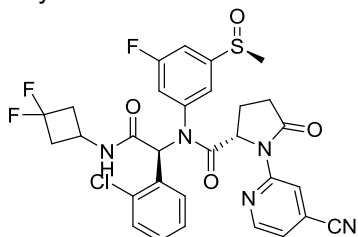
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,27-7,11 (m, 2H), 7,09-6,87 (m, 4H), 6,39-6,45 (m, 1H), 6,05 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,12-2,79 (m, 4H), 2,74-2,16 (m, 5H), 1,99-2,07 (m, 1H). MS: 608,2 (M+1)⁺.

5 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(2-гідроксіетокси)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 130



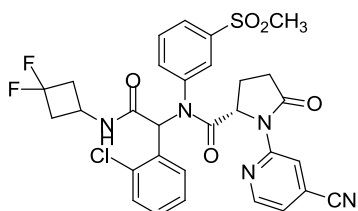
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,54-7,28 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,94 (dd, J=9,3, 3,4 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79-4,06 (m, 4H), 3,07-2,80 (m, 3H), 2,58-2,21 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 2H). MS: 624,2 (M+1)⁺.

10 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-((S)-метилсульфініл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 190



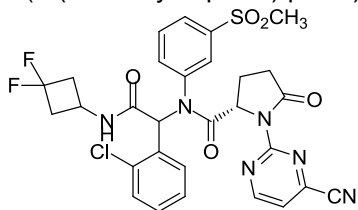
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02-7,78 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,65-2,47 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). MS: 644,1 (M+1)⁺.

20 (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 96



¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,84-8,11 (m, 3H), 7,93-7,35 (m, 4H), 7,25-6,75 (m, 2H), 6,64-5,94 (m, 2H), 4,89-4,69 (m, 1H), 4,28 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,13-2,74 (m, 6H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,46-2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 1H). MS: 642,1 (M+1)⁺.

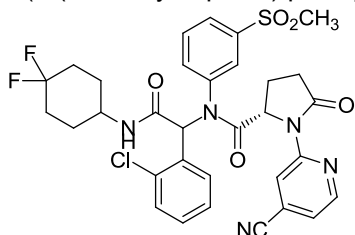
25 (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 102



30

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,93 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,50-8,15 (m, 1H), 7,94-7,71 (m, 2H), 7,66-7,46 (m, 1H), 7,38 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 7,05-6,87 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,72 (dd, $J=9,2, 2,5$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,56-2,19 (m, 5H), 1,98 (m, 1H). MS: 643,1 ($M+1$) $^+$.

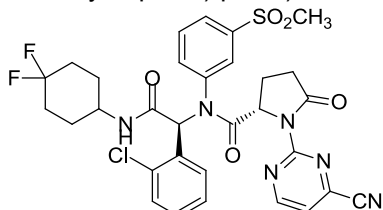
5 (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 95



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,87-8,13 (m, 3H), 8,02-7,37 (m, 4H), 7,24-6,87 (m, 2H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,77-5,28 (m, 1H), 4,89-4,65 (m, 1H), 3,94 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,16-2,73 (m, 4H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 8H), 1,44 (m, 2H). MS: 670,2 ($M+1$) $^+$.

10

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреміи енантіомери) - Сполука 103

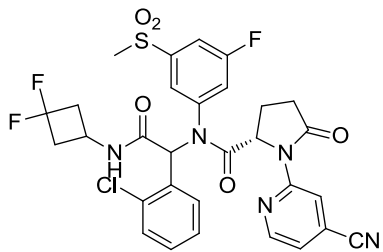


^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,94 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 8,56-8,15 (m, 1H), 7,97-7,62 (m, 2H), 7,56-7,29 (m, 3H), 7,13 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06-6,84 (m, 2H), 6,51 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,10 (dd, $J=3,2, 7,4$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,93-2,72 (m, 3H), 2,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 7H), 1,63-1,40 (m, 2H). MS: 671 ($M+1$) $^+$.

15

(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 110

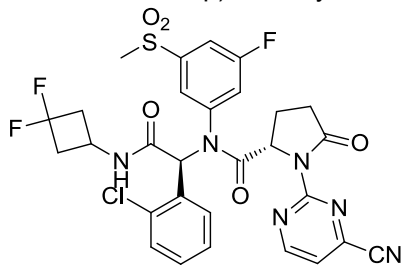
20



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,45-8,79 (m, 2H), 8,40-8,13 (s, 1H), 8,09-7,67 (m, 1H), 7,63-7,30 (m, 2H), 7,23-6,87 (m, 3H), 6,55-6,30 (m, 1H), 6,22-5,94 (m, 1H), 4,96-4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,16-1,87 (m, 7H), 1,27 (d, 1H). MS: 660,1 ($M+1$) $^+$.

25

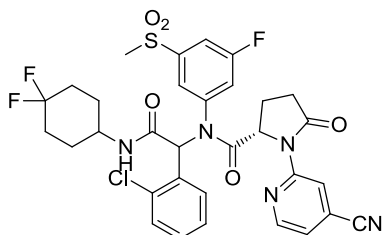
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреміи енантіомери) - Сполука 109



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 7,99 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 7,37 (d, $J=4,9$ Гц, 5H), 7,19 (t, $J=7,7$ Гц, 3H), 7,01 (dt, $J=7,1$ Гц, 6H), 6,40-6,60 (m, 3H), 6,06 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 4,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14-1,87 (m, 8H). MS: 661,1 ($M+1$) $^+$.

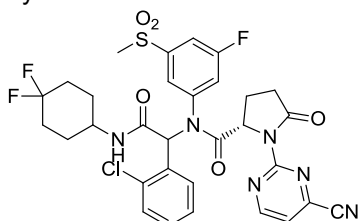
30

(2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 105



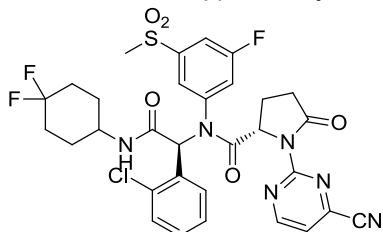
5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,75 (q, $J=4,0$, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 688,1 ($M+1$) $^+$.

10 (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 108



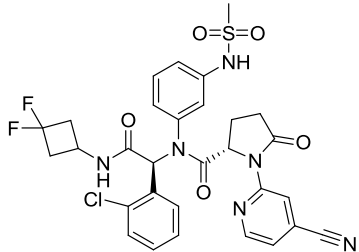
15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 8,20-8,60 (m, 1H), 8,09-7,68 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 5H), 7,22-6,93 (m, 3H), 6,64-6,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,60-4,85 (m, 1H), 3,21-1,70 (m, 12H), 1,50-1,14 (m, 2H). MS: 689,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 168



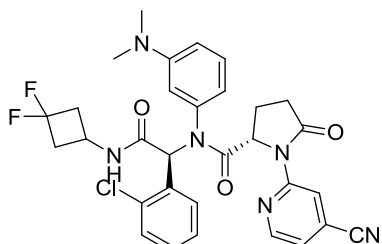
20 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 9,0 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56-7,00 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,00-0,88 (m, 15H). MS: 689,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(метилсульфонамідо)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 159



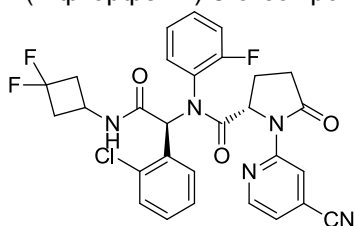
25 ^1H NMR (400 Мгц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,78 (s, 1H), 8,84-8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49-7,15 (m, 3H), 7,15-6,79 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 4,89-4,74 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H). MS: 657,1 ($M+1$) $^+$.

30 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(диметиламіно)феніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 161



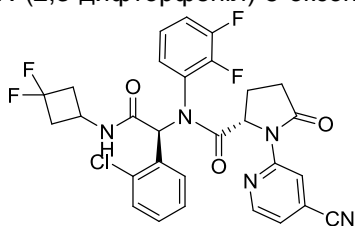
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,71 (d, J=9,9 Гц, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,37 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,07-2,70 (m, 8H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H). MS: 607,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-фторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 187



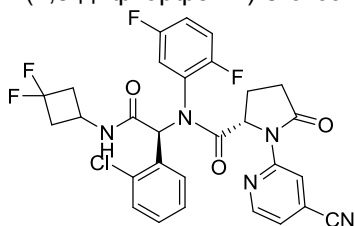
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,74 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28-6,72 (m, 7H), 6,59-5,79 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,66-2,01 (m, 5H). MS: 582,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 188



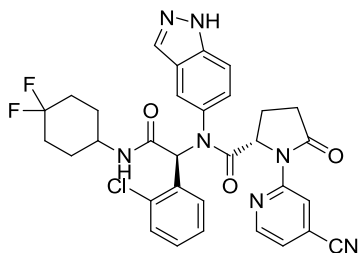
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,84-7,73 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J=8,2, 4,4 Гц, 2H), 7,01-6,83 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,42-5,85 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,13-2,78 (m, 3H), 2,68-2,28 (m, 4H), 2,25-2,04 (m, 1H). MS: 600,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(2,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 197



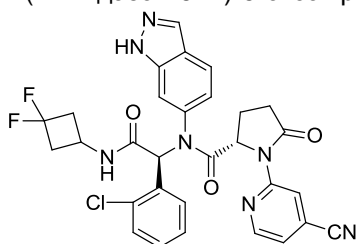
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73 (m, 1H), 8,54-8,41 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,13-6,88 (m, 3H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,61-6,31 (m, 1H), 5,91 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,2, 6,7 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 1H). MS: 600,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індазол-5-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 203



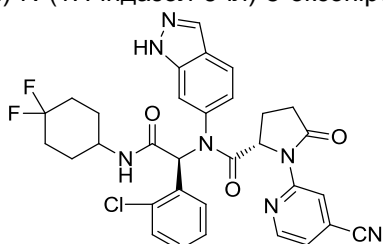
5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13-7,88 (m, 1H), 7,44-7,32(m, 2H), 7,28-7,00 (m, 4H), 6,99-6,79 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,75-5,48 (m, 1H), 5,06-4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,10-2,77 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,15-1,77 (m, 7H), 1,42 (m, 2H). MS: 632,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індазол-6-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 205



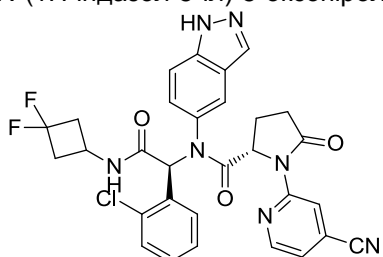
10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,23-7,76 (m, 2H), 7,54-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04-6,86 (m, 3H), 6,47 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,65-2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 1H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індазол-6-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 136



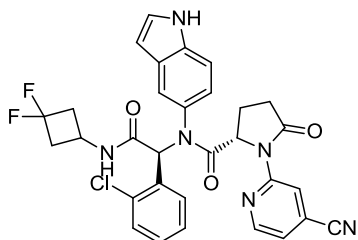
15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 10,41-9,94 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,28-8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-6,98 (m, 1H), 6,46 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 5,50 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,06-4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,63-2,49 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,45 (s, 2H). MS: 632,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індазол-5-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 175



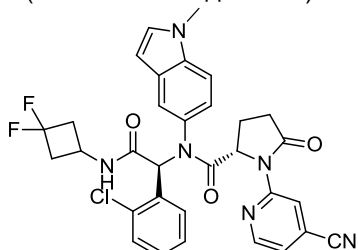
25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,64-8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,00-4,76 (m, 1H), 4,35-4,31 (s, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,64-2,11 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1H-індол-5-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 206



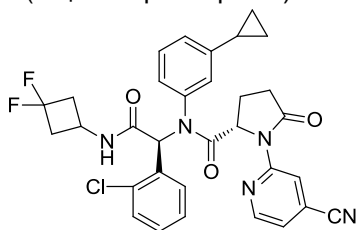
^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 7,52-7,29 (m, 2H), 7,18-6,80 (m, 5H), 6,46 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,08-4,81 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,64-2,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H). MS: 603,2 ($M+1$) $^+$.

5 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 209



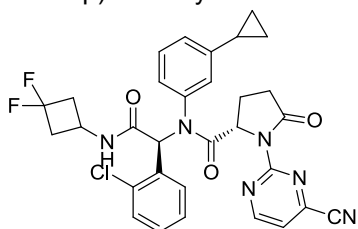
^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,83-8,39 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68-7,32 (m, 1H), 7,28-6,72 (m, 8H), 6,55-6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,00-4,73 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,80-3,62 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,62-1,78 (m, 5H). MS: 617,2 ($M+1$) $^+$.

10 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-циклопропілфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 173



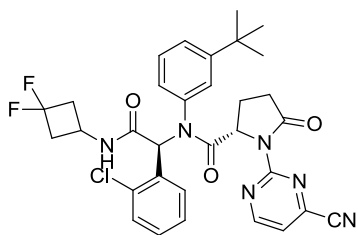
^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 2H), 6,62-6,79 (m, 1H), 6,26-6,07 (m, 2H), 4,86 (dd, $J=9,3$, 2,9 Гц, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 3,02-2,76 (m, 3H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,40-2,16 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,28-1,29 (m, 2H), 0,90 (t, $J=6,9$ Гц, 2H). MS: 604,2 ($M+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-циклопропілфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 182



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05-6,79 (m, 4H), 6,51-6,46 (m, 1H), 6,00-5,97 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 3,09-2,81 (m, 3H), 2,64-2,24 (m, 4H), 2,05-1,72 (m, 2H), 0,99-0,76 (m, 4H). MS: 605,2 ($M+1$) $^+$.

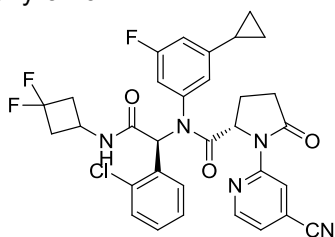
25 (S)-N-(3-(трет-бутил)феніл)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 165



¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,94 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,00-7,54 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,97-6,81 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (dd, J=12,7, 6,8 Гц, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15-2,80 (m, 3H), 2,63-2,27 (m, 4H), 2,13-1,92 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: 621,2 (M+1)⁺.

5

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-циклопропіл-5-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 204

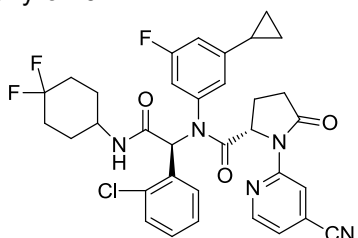


10

¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15-2,83 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,91 (d, J=6,7 Гц, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,43 (m, 1H). MS: 622,2 (M+1)⁺.

15

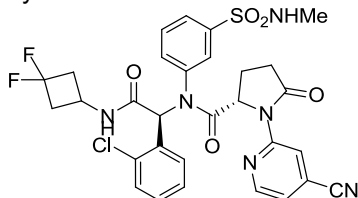
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-циклопропіл-5-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 202



20

¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84-6,56 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, J=6,7 Гц, 2H), 0,67 (s, 2H). MS: 650,2 (M+1)⁺.

((S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(N-метилсульфамойл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 157

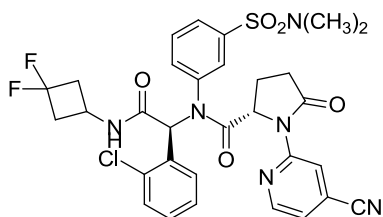


25

¹H NMR (400 Мгц, CD₃OD): δ 8,89-8,59 (m, 3H), 8,50-8,01 (m, 2H), 7,69-7,31 (m, 5H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,03 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6,95 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,01-2,45 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS: 657,1 (M+1)⁺.

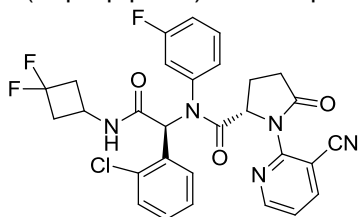
30

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-(N,N-диметилсульфамойл)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 156



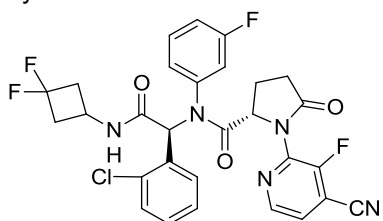
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20-6,92 (m, 4H), 6,50 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,79 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,05-2,75 (m, 4H), 2,60-1,90 (m, 10H). MS: 671,2 (M+1)⁺.

5 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(3-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 69



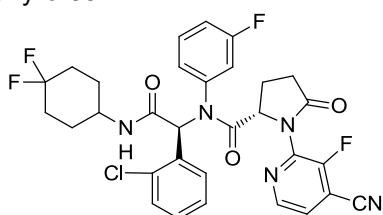
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,91-7,04 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87-4,91 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,23-2,26 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H). MS: 582,1 (M+1)⁺.

10 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціано-3-фторпіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 82



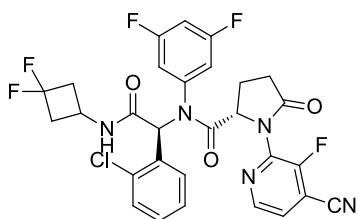
15 ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25-6,63 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,69 (m, 3H), 2,64-2,01 (m, 5H). MS: 600,0 (M+1)⁺.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціано-3-фторпіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 83



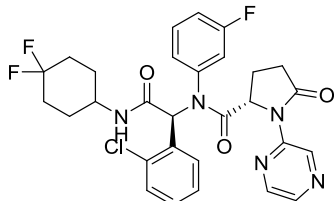
25 ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 8,37 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24-6,89 (m, 4H), 6,87-6,65 (d, 1H), 6,50-6,27 (m, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 4H), 1,59-1,24 (m, 3H). MS: 628,0 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціано-3-фторпіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 88



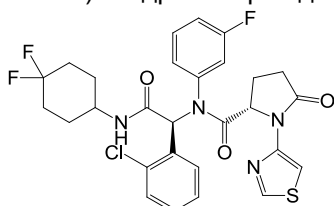
5 ^1H NMR (400 Мгц, DMSO- d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59-7,30 (m, 3H), 7,26-6,68 (m, 6H), 6,52-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,46-2,65 (m, 4H), 2,55-2,00 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H). MS: 618,1 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-5-оксо-1-(піразин-2-іл)піролідин-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 58



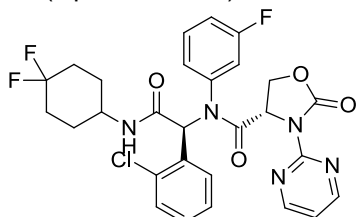
10 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl $_3$): δ 9,74 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,47-1,19 (m, 2H). MS: 586,2 (M+1) $^+$.

2-(((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-4-гідрокіпіролідин-1-карбоксилат (окреми́й енантіомер) - Сполука 74



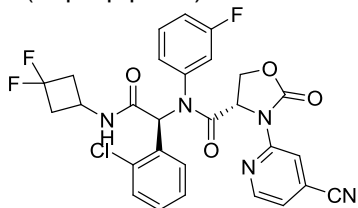
15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl $_3$): δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,25-6,86 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,16-2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,98 (m, 7H), 1,55 (m, 3H). MS: 591,1 (M+1) $^+$.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-3-(піримідин-2-іл)оксазолідин-4-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 76



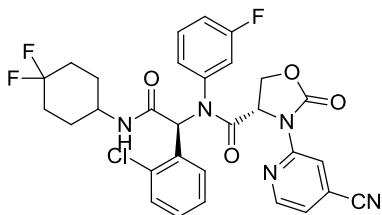
25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl $_3$): δ 8,70 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13-6,86 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=8,7, 5,0$ Гц, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,14-1,79 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 2H). MS: 588,2 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 77



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,10-6,85 (m, 5H), 6,44 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,20-6,08 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=8,7$, 4,7 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 2H). MS: 584,1 ($M+1$) $^+$.

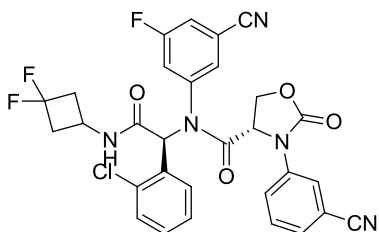
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціано
5 піридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука
78



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15-6,89 (m, 4H), 6,43 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,51 (dd, $J=8,8$, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,19-1,74 (m, 6H), 1,49 (m, 2H). MS: 612,2 ($M+1$) $^+$.

10

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-3-(3-ціанофеніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука
134

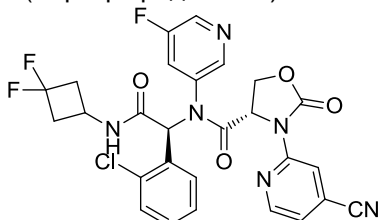


15

^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,51-8,47 (m, 1H), 8,39-8,37 (d, 0,5H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,53-6,46 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,00-2,99 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H). MS: 608,1 ($M+1$) $^+$.

20

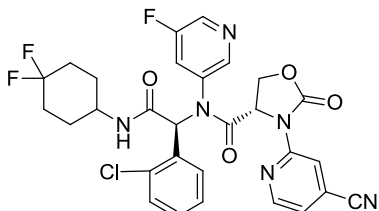
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 135



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,58-8,28 (m, 3H), 8,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=5,1$, 1,0 Гц, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,66-6,22 (m, 2H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,57-4,09 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,69-2,30 (m, 2H). MS: 585,1 ($M+1$) $^+$.

25

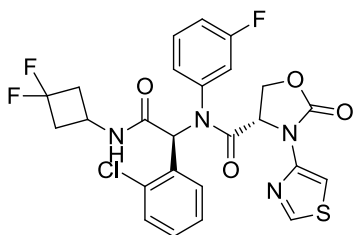
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука
132



30

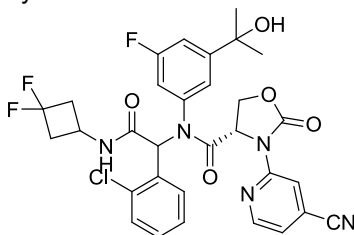
^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,41 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 1,71 (m, 10H). MS: 613,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-фтор феніл)-2-оксо-3-(тіазол-4-іл)оксазолідин-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 72



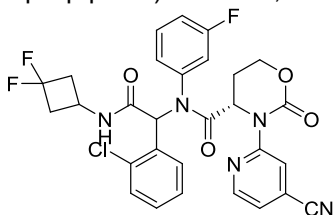
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70-8,47 (m, 1H), 7,69-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,25-6,84 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,03 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38-4,05 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64-2,29 (m, 2H). MS: 565,1 ($M+1$) $^+$.

5 (4S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-4-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 145



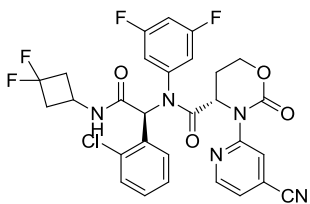
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H), 5,11-4,96 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,32 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,12-2,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,32 (d, $J=9,0$ Гц, 4H). MS: 642,2 ($M+1$) $^+$.

10 (4S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 90



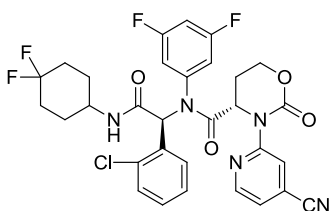
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,57 (s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25-6,91 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H). MS: 598,1 ($M+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окреміїй енантіомер) - Сполука 133



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=5,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,98 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=6,4$, 3,5 Гц, 1H), 4,51-4,22 (m, 3H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,67-2,41 (m, 2H), 2,33-2,09 (m, 2H). MS: 627,2 ($M+1$) $^+$.

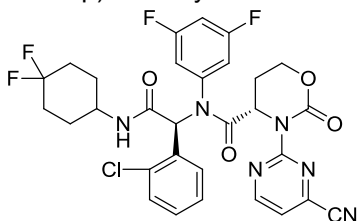
25 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окреміїй енантіомер) - Сполука 139



30

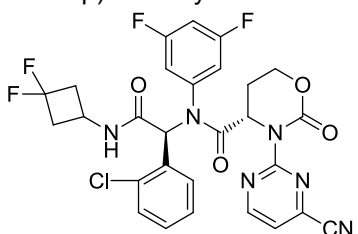
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,40 (m, 2H). MS: 643,2 ($M+1$) $^+$.

- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 144



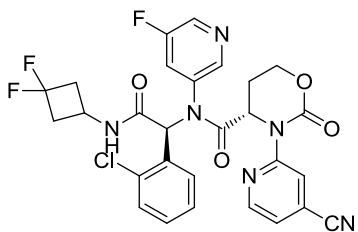
- 10 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=9,7$, 6,4 Гц, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,70 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,96 (dd, $J=7,8$, 4,0 Гц, 1H), 4,46 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=10,7$, 5,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,29-2,01 (m, 5H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,49 (dd, $J=17,9$, 8,5 Гц, 1H). MS: 645,2 ($M+1$) $^+$.

- 15 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 154



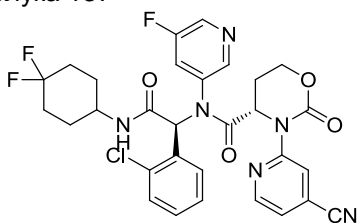
- 20 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=9,7$, 7,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,91 (dd, $J=8,3$, 4,5 Гц, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,66-2,42 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H). MS: 617,2 ($M+1$) $^+$.

- 25 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 143



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,08-7,79 (m, 3H), 7,62-6,70 (m, 5H), 6,50 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62-4,03 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (m, 2H). MS: 599,1 ($M+1$) $^+$.

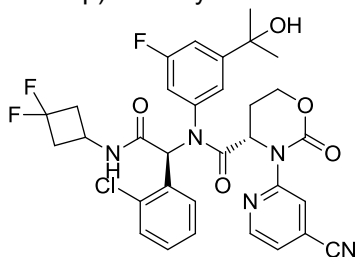
- 30 (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окремиий енантіомер) - Сполука 137



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,43-8,90 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,49-8,13 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H),

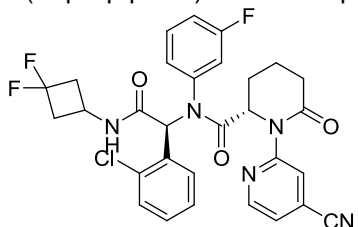
4,47-4,51 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,09-2,28 (m, 6H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 2H). MS: 627,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 146



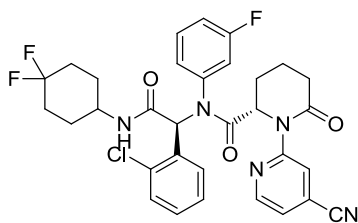
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,56 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72-7,45 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-6,86 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,17-5,01 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,99 (d, J=7,8 Гц, 2H), 2,62-2,37 (m, 2H), 2,36-2,06 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,2 Гц, 2H), 1,32 (m, 4H). MS: 656,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-6-оксопіридин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 55



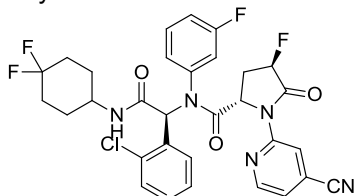
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,11-6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,00 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,13-2,95 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H). MS: 596,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-6-оксопіридин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 75



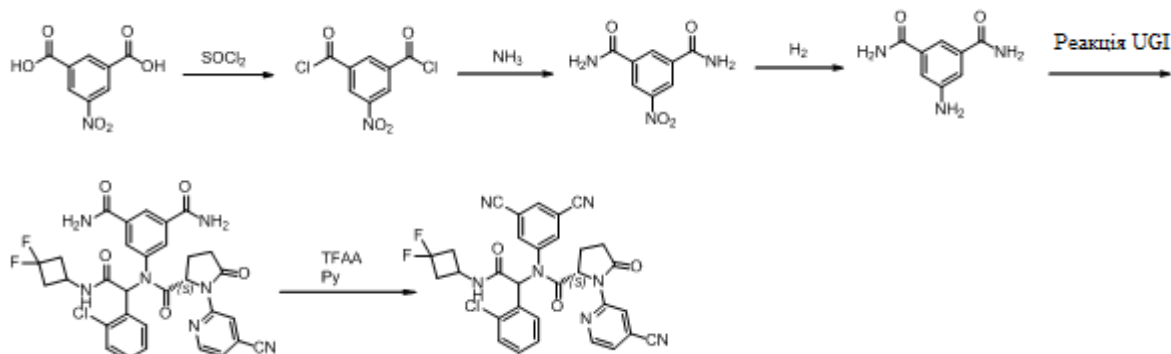
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 5H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,00-5,02 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 6H), 1,83-1,92 (m, 4H), 1,42-1,46 (m, 3H). MS: 624,2 (M+1)⁺.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-4-фтор-N-(3-фторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 151



¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,69-2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,53-1,38 (m, 2H). MS: 628,2 (M+1)⁺.

Приклад 9. Одержання (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-диціанфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 191



Етап А: 5-Нітроізофталойл дихлорид. До розчину 5-нітроізофталевої кислоти (2,3 г, 11 ммоль) у SOCl_2 (6 мл) додають краплю DMF і перемішують суміш із зворотним холодильником протягом 3 год. Отриману реакційну суміш концентрують для одержання сирого продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах.

Етап В: 5-Нітроізофталамід. 5-Нітроізофталойл дихлорид (2,7 г, 9,7 ммоль) додають по частинах у холодний розчин $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом ночі і утворюють білий осад. Потім суміш фільтрують, промивають надлишком води і висушують при 110°C для одержання сирого продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах.

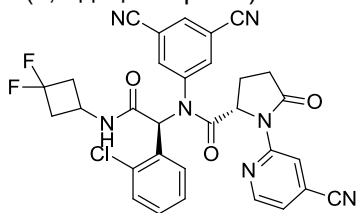
Етап С: 5-Аміноізофталамід. До розчину 5-нітроізофталаміду (2 г, 9,6 ммоль) у MeOH (200 мл) додають Pd/C (200 мг). Реакційну суміш перемішують протягом ночі під атмосферою водню. Суспензія фільтрують, а фільтрат концентрують до одержання бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах.

Етап D: 5-((2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамідо)ізофталамід. Суміш 2-хлорбензальдегіду (1,0 мл, 7,3 ммоль) і 5-аміноізофталаміду (1,3 г, 7,3 ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин під N_2 , з подальшим додаванням (S)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти (1,7 г, 7,3 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв, додають 1,1-дифтор-3-ізоціанопіклобутан (854 мг, 7,3 ммоль). Суміш потім перемішують протягом ночі і фільтрують і очищують за допомогою стандартного способу для одержання вказаного у назві продукту.

Етап E: (2S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-диціанопеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. До суміші 5-((2S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамідо)ізофталаміду (850 мг, 1,3 ммоль) у піридині (0,62 мл, 7,8 ммоль) і DCM (10 мл) додають TFAA (0,9 мл, 6,5 ммоль). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш концентрують, а осад очищують за допомогою стандартного способу для одержання вказаного в назві продукту. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,62-8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,11 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,73 (dd, $J=9,4, 2,7$ Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,14-2,82 (m, 3H), 2,68-2,31 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H). MS: 614,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Наступні аналоги були синтезовані за допомогою методики, викладеної вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галогензаміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу з застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

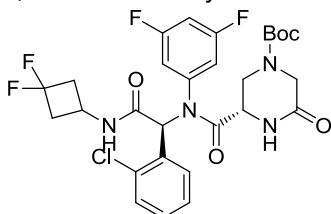
(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-диціанопеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 153



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,48-7,16 (m, 4H), 7,09 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,18-2,71 (m, 3H), 2,68-1,83 (m, 5H). MS: 614,1 ($M+1$) $^+$.

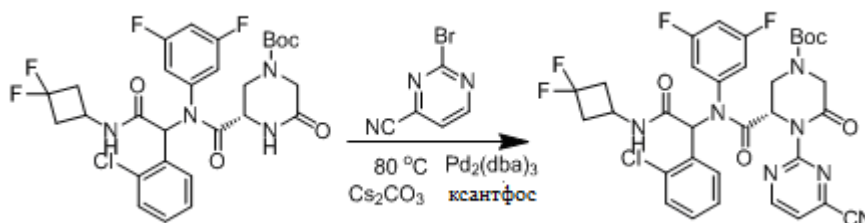
Приклад 10. Одержання (S)-трет-бутил-3-(((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (окреми енантіомер) - Сполука 97

Сполуку 97 синтезують із застосуванням методики реакції Ugi, викладеної в цьому документі, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галоген-заміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу, і очищеного із застосуванням стандартних способів.



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,75-8,44 (m, 2H), 7,81-7,41 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,24 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,43-5,82 (m, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,45-2,76 (m, 4H), 1,54 (s, 9H). MS: 613,2 ($M+1$) $^+$.

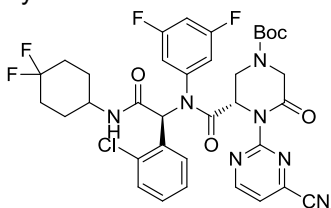
Приклад 11. Одержання (3S)-трет-бутил-3-(((1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (рацемічний) - Сполука 98



Суміш (3S)-трет-бутил-3-(((1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,326 ммоль), 2-бромпіримідин-4-карбонітрила (0,489 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30,2 мг, 0,0323 ммоль), ксантифоса (19,1 мг, 0,03 ммоль) і Cs_2CO_3 (148,7 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішують при 80 °C протягом 3 год. під N_2 . Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Фільтрат концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищують за допомогою стандартного способу. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,85-7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13-6,26 (m, 6H), 5,91 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,92-4,08 (m, 5H), 3,38 (t, $J=14,9$ Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,83-2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 9H). MS: 716,1 ($M+1$) $^+$.

Наступні аналоги були синтезовані за допомогою методики, викладеної вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галоген-заміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

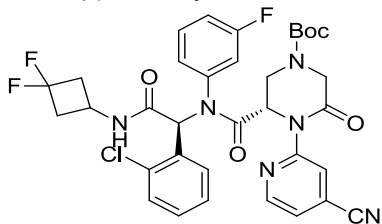
(S)-трет-бутил-3-(((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіримідин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилат (хіральний) - Сполука 93



^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,08-6,62 (m, 4H), 6,63-6,37 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,85 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,63-4,23 (m, 2H),

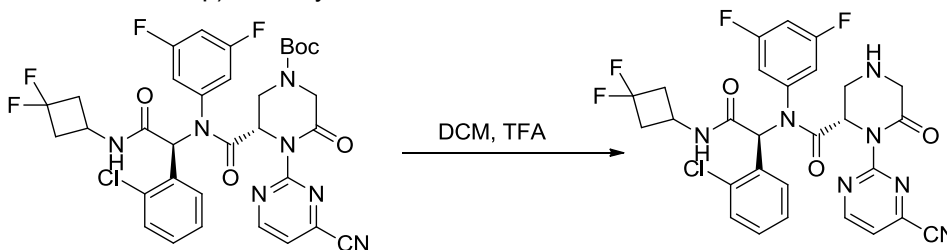
4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,24-1,91 (m, 5H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 1H). MS: 744,2 (M+1)⁺.

(3S)-трет-бутил-3-((1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилат (окремий енантіомер) - Сполука 89



¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 8,80-8,37 (m, 1H), 8,05-7,57 (m, 1H), 7,58-7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,90-6,68 (m, 1H), 6,67-6,30 (m, 1H), 6,22-5,84 (m, 1H), 5,09-4,87 (m, 1H), 5,83-4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,50-2,70 (m, 4H), 2,60-2,10 (m, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,54 (m, 1H). MS: 697,2 (M+1)⁺.

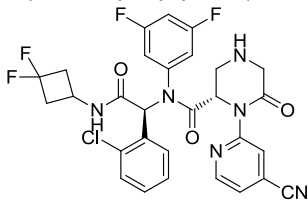
Приклад 12. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-6-оксопіперазин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 99



TFA (0,3 мл) додають до розчину (S)-трет-бутил-3-(((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (60 мг, 0,08 ммоль) у DCM (1,0 мл) при 0 °С. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 1 год., а потім концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,94 (t, J=4,6 Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,21 (m, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,71-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,73 (q, J=4,0, 2,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,64-2,35 (m, 2H). MS: 616,1 (M+1)⁺.

Наступне сполука синтезують із застосуванням методики, викладеної вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галогензаміщеного для ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-6-оксопіперазин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 100



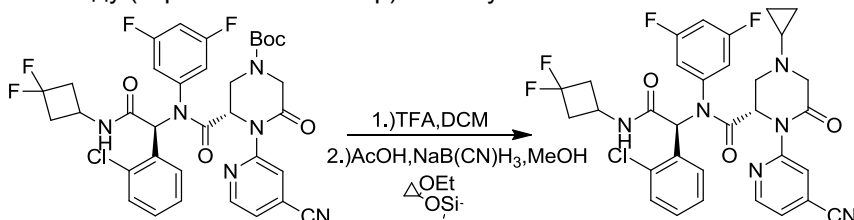
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,68-8,28 (m, 1H), 7,61-7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 0H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,66 (tt, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,49 (d, J=2,7 Гц, 0H), 6,09 (m, 1H), 4,90 (dd, J=3,8, 2,0 Гц, 1H), 4,42-4,16 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50-3,23 (m, 1H), 3,18-2,78 (m, 2H), 2,63-2,13 (m, 2H). MS: 615,2 (M+1)⁺.

Приклад 13. (S)-4-Ацетил-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-6-оксопіперазин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 92



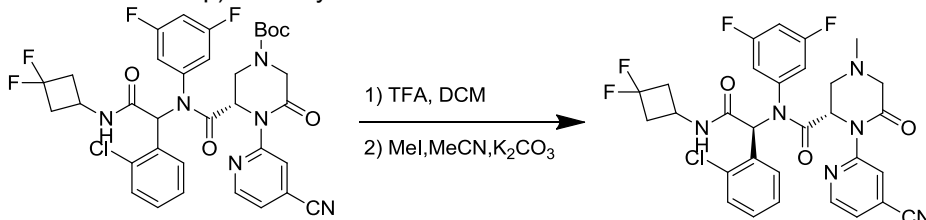
До розчину (3S)-трет-бутил-3-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,14 ммоль) у DCM (3 мл) додають TFA по краплях (1 мл) при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрують. Осад розчиняють у DCM і охолоджують до 0 °С. До суміші додають DIPEA (0,055 мл, 0,34 ммоль), Ac₂O (0,031 мл, 0,34 ммоль) при 0 °С. Потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (s, 2H), 7,70-7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,14-6,99 (m, 2H), 6,94 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,58-6,42 (m, 1H), 5,09 (dt, J=5,2, 3,1 Гц, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12-2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS: 639,2 (M+1)⁺.

Приклад 14. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-4-циклопропіл-N-(3,5-дифторфеніл)-6-оксопіперазин-2-карбоксаміду (окремий енантіомер) - Сполука 106



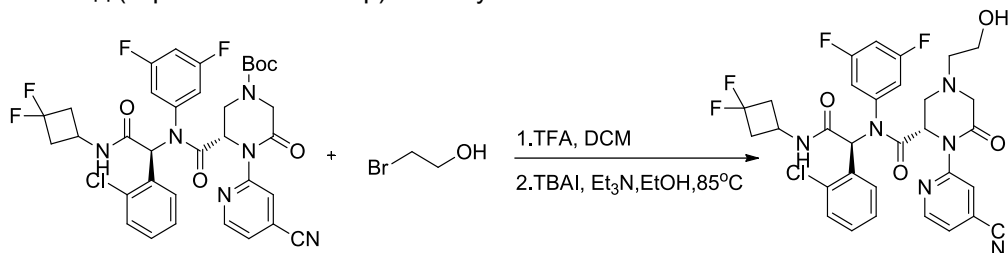
TFA (0,3 мл) додають до розчину (S)-трет-бутил-3-(((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (60 мг, 0,084 ммоль) у DCM (1,0 мл) при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрують. Осад розчиняють у MeOH (2 мл) з подальшим додаванням (1-етоксициклопропокси) триметилсилану (88 мг, 0,50 ммоль), AcOH (50 мг, 0,84 ммоль) і NaBH₃(CN) (27 мг, 0,42 ммоль). Отриману суспензію перемішують при 80 °С під N₂ протягом 1,5 год. Реакційну суміш розділяють між EtOAc і H₂O. Органічний шар відділяють, промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,3 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76-3,59 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,59-2,31 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,61-0,37 (m, 4H). MS: 655,2 (M+1)⁺.

Приклад 15. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-метил-6-оксопіперазин-2-карбоксаміду (окремий енантіомер) - Сполука 101



TFA (0,6 мл) додають до розчину (3S)-трет-бутил-3-((1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (30 мг, 0,042 ммоль) у DCM (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрують. Осад розчиняють у MeCN (4 мл) із подальшим додаванням K₂CO₃ (10 мг, 0,072 ммоль) і йодметану (2 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, J=4,3 Гц, 2H), 6,74 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,48-5,91 (m, 3H), 4,92 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02-2,77 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 5H), 2,04 (d, J=9,0 Гц, 1H). MS: 629 (M+1)⁺.

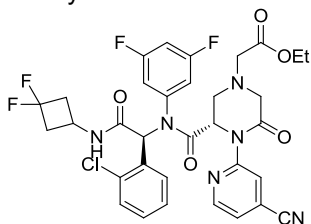
Приклад 16. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-(2-гідрокіетил)-6-оксопіперазин-2-карбоксамід (окреміи енантіомер) - Сполука 107



До розчину (S)-трет-бутил-3-(((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-4-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіперазин-1-карбоксилату (30 мг, 0,04 ммоль) у DCM (3 мл) додають TFA (1 мл) при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 ч і концентрують під вакуумом. Осад розчиняють в EtOH (3 мл) з подальшим додаванням TBAI (16 мг, 0,04 ммоль), Et₃N (10 мг, 0,1 міль) і 2-брометанолу (7 мг, 0,056 ммоль). Отриману суміш перемішують при 85 °С протягом 3 год., а потім фільтрують. Фільтрат концентрують і для одержання бажаного продукту осад очищують за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (t, J=4,6 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,07 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (q, J=4,0, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 659,2 (M+1)⁺.

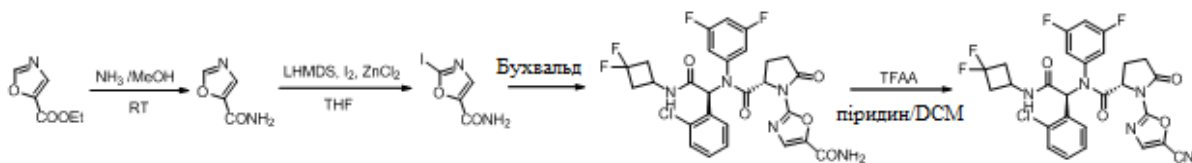
Наступну сполуку синтезують із застосуванням методики, викладеної вище, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і заміщеного для галогену ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

Сполука 104



¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60-8,56 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,37-4,13 (m, 3H), 3,63-2,97 (m, 8H), 2,44-2,06 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). MS: 701,2 (M+1)⁺.

Приклад 17. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(5-ціанооксазол-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреміи енантіомер) - Сполука 162



Етап А: Оксазол-5-карбоксамід. Етілоксазол-5-карбоксилат (2 г, 14,2 ммоль) розчиняють у розчині NH₃ (7 М у MeOH, 25 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і фільтрують. Тверду речовину висушують для одержання бажаного продукту (1,5 г, 92 % вихід) у вигляді білого порошку, який використовують безпосередньо на наступних етапах.

Етап В: 2-Іодоксазол-5-карбоксамід. Оксазол-5-карбоксамід (560 мг, 5,0 ммоль) розчиняють у безводному THF (7,5 мл) і продувають N₂. Розчин охолоджують до -42 °С і обробляють свіжими LiHMDS (15 мл, 1 М у THF). Розчин стає темно-жовтим, його перемішують протягом 20 хвилин із подальшим додаванням розчину ZnCl₂ (30 мл, 0,5 М у THF). Реакційну суміш нагрівають до 0 °С протягом 1 год. Після цього додають твердий йод (1,65 г, 6,5 ммоль), реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще протягом 1 год., а потім виливають у насичений розчин Na₂S₂O₃, який містить 25 % водн. розчину NH₃. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином,

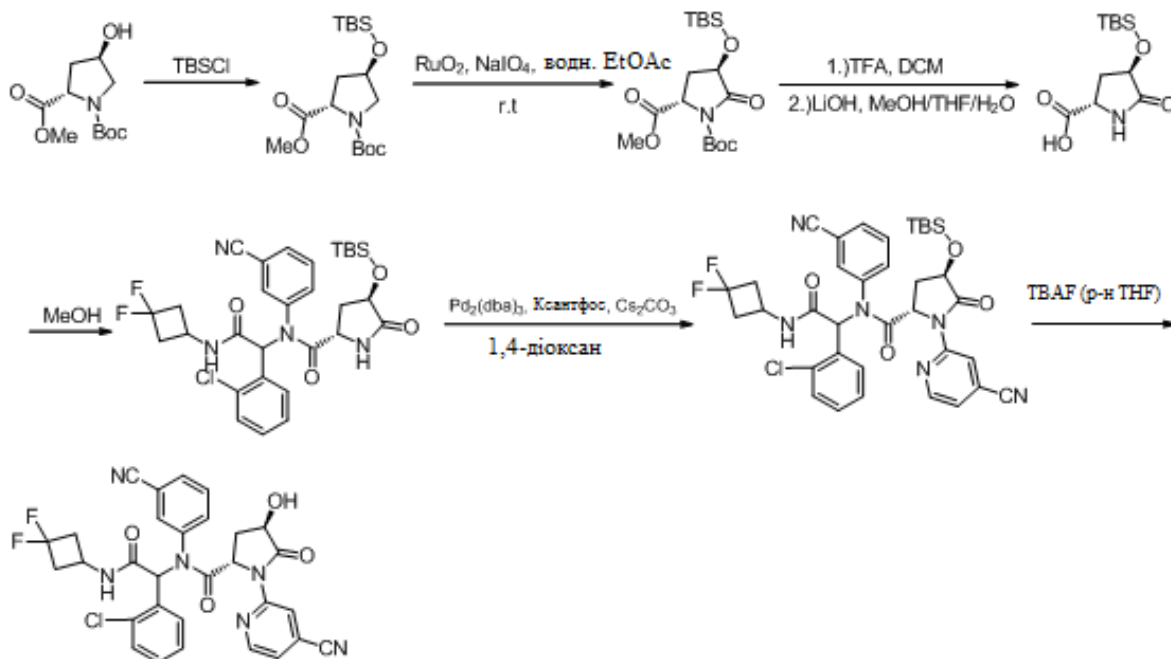
висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою стандартного способу. MS: 239,0 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап С: 2-((S)-2-(((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-5-оксопіролідін-1-іл)оксазол-5-карбоксамід. Продукт одержують за допомогою загальної методики в реакції Бухвальда. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,68 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,82 (dd, J=9,3, 2,6 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап D: (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(5-ціанооксазол-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід.

2-((S)-2-(((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)(3,5-дифторфеніл)карбамоїл)-5-оксопіролідін-1-іл)оксазол-5-карбоксамід (100 мг, 0,16 ммоль) розчиняють у DCM (3 мл) і сушать піридином (0,8 мл). Додають TFAA (0,1 мл) і перемішують реакційний розчин протягом 25 хв при кімнатній температурі, а потім концентрують під вакуумом. Осад розчиняють в EtOAc і промивають H_2O , насиченим водн. NaHCO_3 і розчином солі. Органічну фазу відділяють, висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,25 (td, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,80 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=9,7, 7,4 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,62-2,29 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H). MS: 590,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 18. Одержання (2S, 4R)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 170



Етап А: (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилат. Імідазол (2,8 г, 40,8 ммоль) додають до розчину (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гідроксіпіролідін-1,2-дикарбоксилату (5,0 г, 20,4 ммоль) і TBSCl (4,6 г, 30,6 ммоль) у безводному DMF (100 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розділяють між EtOAc і H_2O . Органічний шар відділяють, промивають водн. LiCl (10 %) і розчином солі, висушують над безводним Na_2SO_4 , а потім концентрують. Для одержання бажаного продукту у вигляді безбарвного масла осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 360,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Етап В: (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилат. До розчину NaIO_4 (7,5 г, 35,0 ммоль) у воді (80 мл) додають RuO_2 (370 мг, 2,8 ммоль) під атмосферою азоту. Отриманий зелено-жовтий розчин перемішують протягом 5 хв. з подальшим додаванням (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (5,0 г, 14,0 ммоль) в EtOAc (44 мл)

однією порцією. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш потім розбавляють EtOAc і фільтрують крізь шар целіта. Органічний шар відділяють і промивають насиченим водн. NaHSO_3 , що призводить до випадання чорного Ru. Органічний шар потім промивають сольовим розчином і висушують над безводним Na_2SO_4 . Випаровування розчинника дає бажаний продукт у вигляді безбарвного масла. MS: 374,2 (M+1)⁺.

Етап С: (2S, 4R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-оксопіролідін-2-карбонова кислота. TFA (6 мл) додають до розчину (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилату (2,5 г, 6,68 ммоль) у DCM (18 мл) при 0 °C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрують. Осад розчиняють у MeOH/THF (10мл/10мл) з подальшим додаванням розчину LiOH (842 мг, 20,1 ммоль) у воді (5 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім розділяють між EtOAc і H_2O . Водний шар відділяють, а потім доводять до pH=6 за допомогою 1 н водн. HCl і екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 20 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na_2SO_4 , а потім концентрують до одержання бажаного продукту. ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). MS: 260,1 (M+1)⁺.

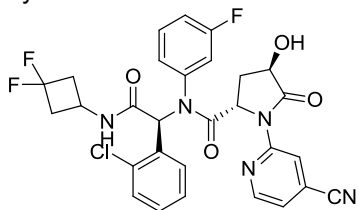
Етап D: Так само, як загальна методика у разі реакції UGI, викладеної у цьому документі.

Етап E: Так само, як загальна методика у разі реакції Бухвальда, викладеної у цьому документі.

Етап F: (2S, 4R)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. TBAF у THF (1N, 0,3 мл) додають до розчину (2S, 4R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-N-(3-ціанофеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (0,15 ммоль) у THF при 0 °C і перемішують реакційний розчин при цій температурі протягом 20 хвилин. Отриману суміш концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,82-8,43 (m, 2H), 8,40-8,17 (m, 1H), 7,63-7,30 (m, 3H), 7,26-6,66 (m, 4H), 6,68-6,34 (m, 2H), 6,65-6,31 (m, 2H), 4,87-4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,01-3,76 (m, 1H), 3,15-1,96 (m, 6H). MS: 605,1 (M+1)⁺.

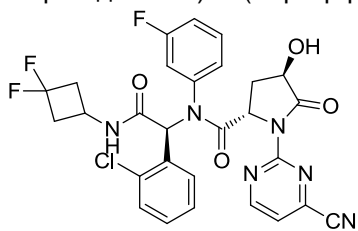
Наступні аналоги синтезують із застосуванням методики, викладеної у цьому документі, із застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галогензаміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених у цьому документі, і очищених із застосуванням різних стандартних способів.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 113



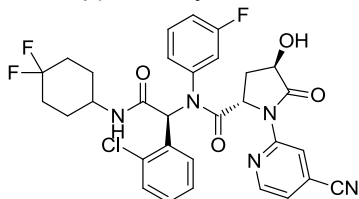
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,18 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,09-6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,77-2,14 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS: 598,1 (M+1)⁺.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід - Сполука 120



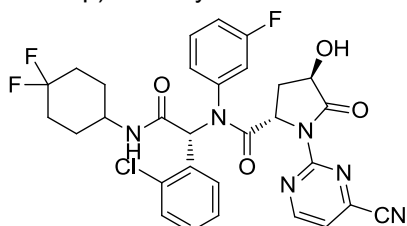
¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,98 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,20-6,86 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,92-4,63 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,21 (m, 4H). MS: 599,1 (M+1)⁺.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 121



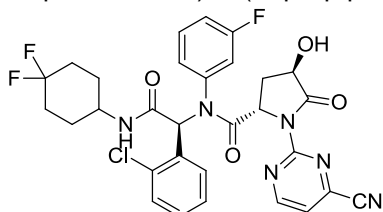
5 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,25-6,83 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,49 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25-1,74 (m, 7H), 1,56-1,33 (m, 2H). MS: 626,2 ($M+1$) $^+$.

(2S, 4R)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 122



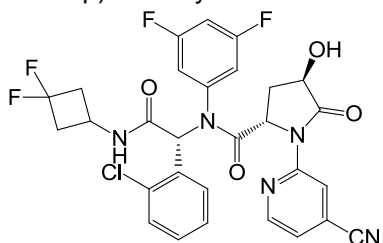
15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,08-6,67 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,70 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,93-4,66 (m, 2H), 3,88 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,88-1,64 (m, 4H). MS: 627,2 ($M+1$) $^+$.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід - Сполука 123



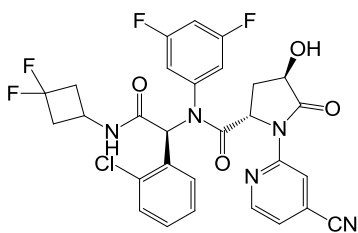
20 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,02 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,89-2,65 (m, 1H), 2,23-1,81 (m, 8H), 1,58-1,48 (m, 1H). MS: 627,2 ($M+1$) $^+$.

(2S, 4R)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 114



25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,64-8,50 (m, 1H), 7,94-7,56 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,16-6,95 (m, 2H), 6,88-6,65 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,11 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40-4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09-2,58 (m, 3H), 2,54-2,12 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H). MS: 616 ($M+1$) $^+$.

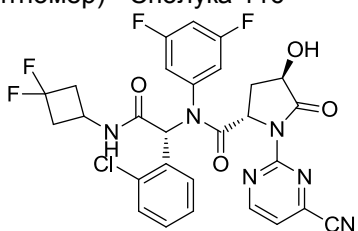
(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 115



¹H NMR (400 Мгц, MeOD): δ 8,65-8,50 (m, 2H), 7,54 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,65-4,49 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 2H), 2,57-2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 1H). MS: 616,1 (M+1)⁺.

5

(2S, 4R)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 116

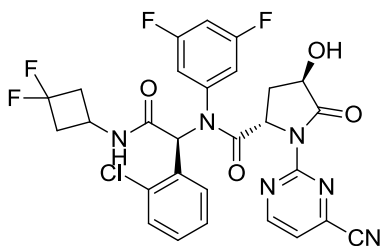


10

¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,98 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,02 (m, 3H). MS: 617,1 (M+1)⁺.

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід - Сполука 117

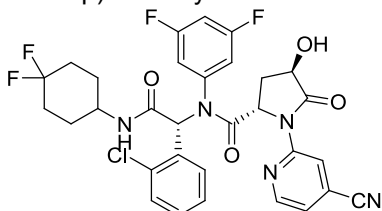
15



¹H NMR (400 Мгц, MeOD): δ 8,88 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (dd, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (td, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,27-4,09 (m, 1H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,02-1,76 (m, 1H). MS: 617,1 (M+1)⁺.

20

(2S, 4R)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 124

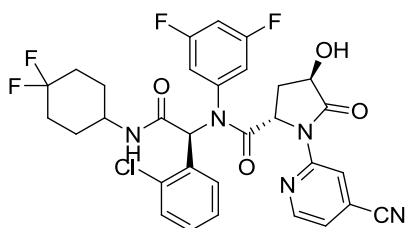


25

¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=5,0, 1,0 Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,82 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (t, J=9,2 Гц, 1H), 3,90-3,71 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,15-1,72 (m, 8H), 1,57-1,43 (m, 1H). MS: 644,2 (M+1)⁺.

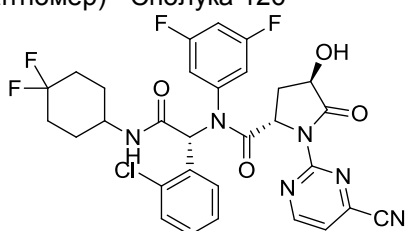
(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 125

30



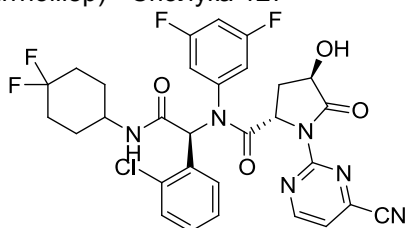
5 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,83-8,47 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,68 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,62 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,96-4,70 (m, 2H), 4,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14-1,74 (m, 8H), 155-1,41 (m, 1H). MS: 644,2 ($M+1$) $^+$.

(2S, 4R)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 126



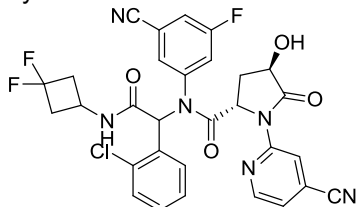
10 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (dd, $J=4,7$, 2,1 Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 7,28-6,87 (m, 3H), 6,84-6,38 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,94-4,65 (m, 2H), 3,86 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,16-1,86 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). MS: 645,2 ($M+1$) $^+$.

15 (2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 127



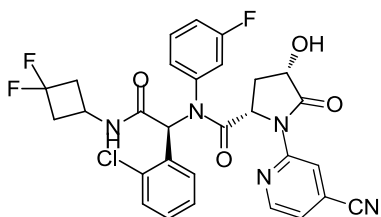
20 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,22 (td, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=7,8$, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,72 (tt, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,94-4,69 (m, 2H), 4,11-3,91 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,19-1,85 (m, 7H), 1,61-1,40 (m, 2H). MS: 645,2 ($M+1$) $^+$.

(2S, 4R)-N-((1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 169

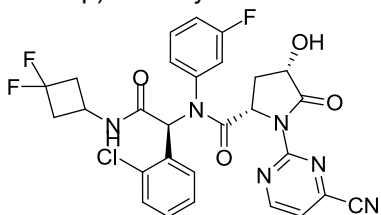


25 ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,87-8,72 (m, 1H), 8,67-8,48 (m, 1H), 8,26-8,01 (m, 1H), 7,56-7,30 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,52-6,28 (m, 1H), 6,21-5,95 (m, 1H), 4,88-4,64 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,21-2,81 (m, 3H), 2,74-2,19 (m, 3H), 2,13-1,91 (m, 1H). MS: 623,1 ($M+1$) $^+$.

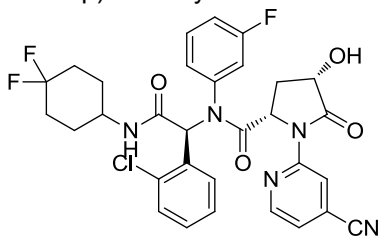
30 (2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (окремий енантіомер) - Сполука 118



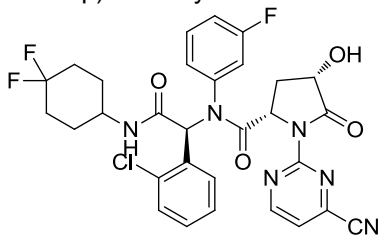
- 5 ^1H NMR (400 Мгц, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26-6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60-2,37 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 1H). MS: 598,1 ($M+1$)⁺.
(2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 119



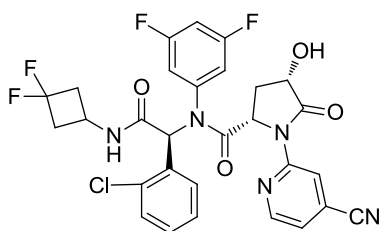
- 10 ^1H NMR (400 Мгц, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26-6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60-2,37 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 1H). MS: 599,1 ($M+1$)⁺.
(2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 172



- 15 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,87-8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,74 (dd, $J=8,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,22-1,76 (m, 8H), 1,50-1,32 (m, 2H). MS: 626,2 ($M+1$)⁺.
20 (2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 189

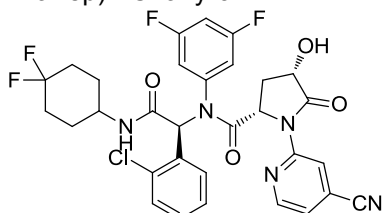


- 25 ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 2H), 7,24-6,88 (m, 6H), 6,47 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,72 (d, $J=34,8$ Гц, 1H), 2,58-2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). MS: 627,2 ($M+1$)⁺.
(2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми́й енантіомер) - Сполука 171



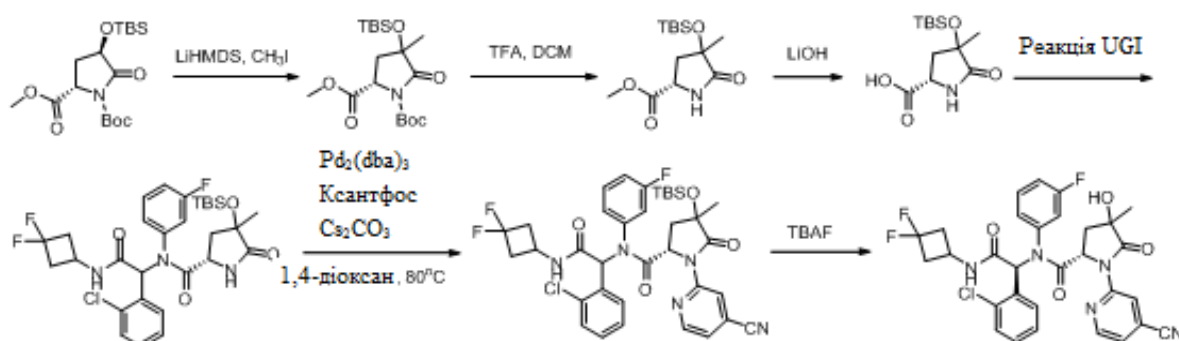
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45-7,17 (m, 4H), 7,15-6,91 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,69 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,54-6,36 (m, 2H), 4,87-4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99-3,77 (m, 1H), 3,15-2,78 (m, 2H), 2,62-2,26 (m, 3H), 2,26-2,08 (m, 1H). MS: 616,1 (M+1)⁺.

5 (2S, 4S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)-4-гідроксі-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (окреми енантіомер) - Сполука 174



10 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44-7,18 (m, 3H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (d, J=7,7 Гц, 1H), 2,62-2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,48 (m, 2H). MS: 644,2 (M+1)⁺.

15 Приклад 19. Одержання (2S)-N-((R)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідрокси-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (окреми енантіомер) - Сполука 183



Етап А. (2S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метил-5-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилат. LiHMDS (1 М у THF, 22,6 мл, 22,6 ммоль) додають у суміш (2S, 4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-оксопіролідін-1,2-бікарбоксилату (6,5 г, 17,4 ммоль) у THF (60 мл) при -78 °С під N₂. Суміш перемішують при -78 °С протягом 1 год. Розчин йодметану (2,7 г, 19,1 ммоль) у THF (10 мл) додають по краплях у вищезгадану суміш за 30 хв. Потім розчин перемішують при -78 °С ще протягом 25 хвилин. Отриману суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Суміш швидко охолоджують NH₄Cl і екстрагують за допомогою етилацетату (60 мл x 3). Зв'язані органічні шари висушують і концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. MS: 388 (M+1)⁺.

Етап В. (2S, 4S)-Метил-4-((трет-бутилдиметилсилілокси)-5-оксопіролідін-2-карбоксилат. Розчин (2S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метил-5-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилат (960 мг, 25 ммоль) у TFA/DCM (об.:об. = 1:3) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш потім концентрують для одержання бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступних етапах. MS: 288 (M+1)⁺.

Етап С. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти. До розчину (2S)-метил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксилату (400 мг, 1,4 ммоль) у MeOH/THF/H₂O (об.:об.:об. = 2:2:1) додають LiOH (50 мг, 2,1 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім концентрують. Осад розділяють між етилацетатом і водою. Водну фазу відділяють і доводять до pH=3-4 за

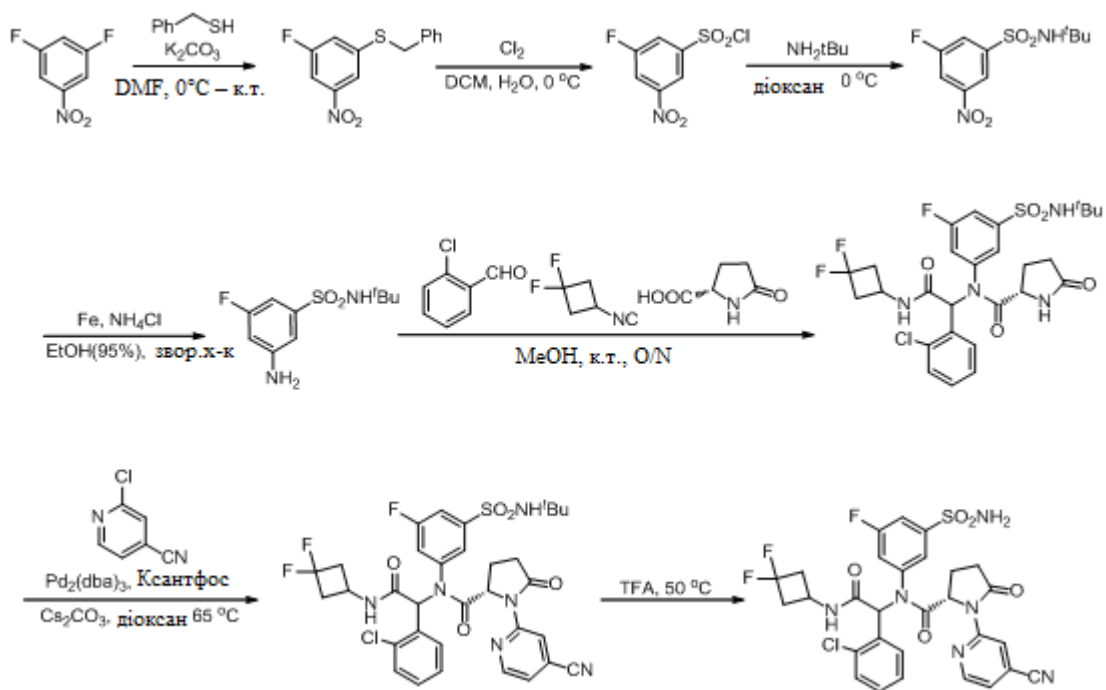
допомогою 1н розчину HCl. Водний шар потім екстрагують етилацетатом (2 × 20 мл). Зв'язані органічні шари висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують для одержання бажаного продукту. MS: 274 (M+1)⁺.

Етап D. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. Розчин 3-фтораніліну (83 мг, 0,75 ммоль) і 2-хлорбензальдегіду (105 мг, 0,75 ммоль) у MeOH (5 мл) перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, з подальшим додаванням (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти (205 мг, 0,75 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 10 хв з подальшим додаванням 1,1-дифтор-3-ізоціаноциклобутану (105 мг, 0,9 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і концентрують, а осад потім очищають за допомогою стандартного способу для одержання бажаного продукту. MS: 624 (M+1)⁺.

Етап E. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. Суміш, яка складається з (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-N-(3-фторфеніл)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (200 мг, 0,32 ммоль), 2-бромізонікотинонітрила (88 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (146 мг, 0,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (29 мг, 0,032 ммоль), ксантфоса (19 мг, 0,032 ммоль) і 1,4-діоксану (5 мл), перемішують під N₂ при 80 °C протягом ночі. Після фільтрації, фільтрат концентрують під вакуумом, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. MS: 726 (M+1)⁺.

Етап F. (2S)-N-((R)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-гідрокси-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід. До розчину (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-4-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (50 мг, 0,07 ммоль) у THF (2 мл) додають TBAF (36 мг, 0,14 ммоль) при 0 °C. Розчин перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин, а потім розділяють між водою і EtOAc. Зв'язані органічні шари розділяють, сушать і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,54-7,17 (m, 5H), 6,98-6,84 (m, 3H), 6,67 (dd, J=8,6 Гц, 1H), 6,33 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,22-2,35 (m, 6H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: 612,2 (M+1)⁺.

Приклад 20. Одержання (2S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-сульфамойлфеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду (рацемічний) - Сполука 158



Етап А. Бензил(3-фтор-5-нітрофеніл)сульфан. До розчину 1,3-дифтор-5-нітробензолу (15,9 г, 100 ммоль) у DMF (160 мл) додають K_2CO_3 (15,8 г, 110 ммоль) і фенілметантіол (12,4 г, 100 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім швидко охолоджують H_2O . Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 100 мл).

Зв'язані органічні шари висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують під вакуумом для одержання сирого продукту у вигляді жовтого масла, який використовують на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. 3-Фтор-5-нітробензол-1-сульфонілхлорид. До розчину бензил(3-фтор-5-нітрофеніл)сульфану (3,0 г) у DCM (30 мл) додають деіонізовану воду (30 мл). Потім хлор повільно барботують у суміш до того часу, поки не спостерігалася повна витрата первинного матеріалу (перевіряють за допомогою TLC). Органічний шар відділяють, промивають насич. водн. розчином $Na_2S_2O_3$, висушують і концентрують для одержання сирого продукту, який використовують на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап С. N-трет-бутил-3-фтор-5-нітробензолсульфонамід. До розчину хлориду 3-фтор-5-нітробензол-1-сульфонілу у сухому діоксані (30 мл) повільно додають трет-бутиламін (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Суміш потім концентрують і для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. 1H NMR (400 Мгц, $DMSO-d_6$): δ 8,43 (s, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 1,12 (s, 9H).

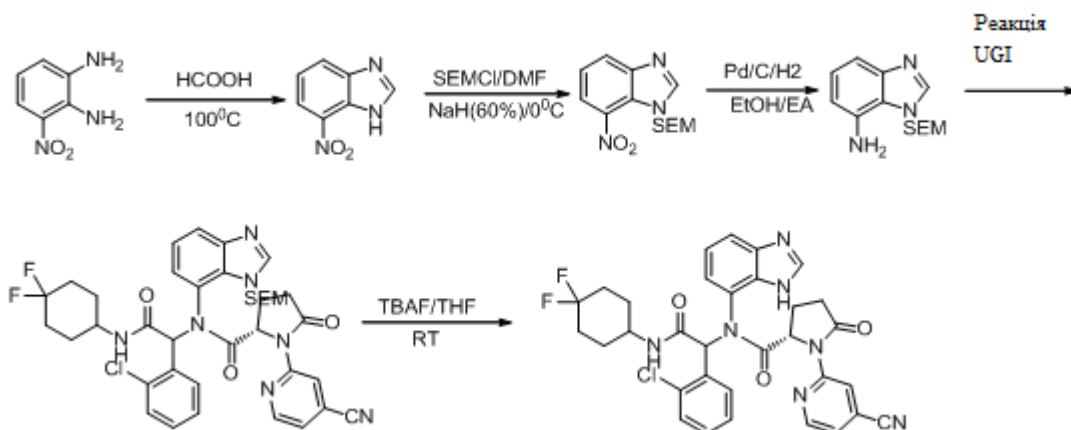
Етап D. 3-Аміно-N-трет-бутил-5-фторбензолсульфонамід. N-трет-бутил-3-фтор-5-нітробензолсульфонамід (1,0 г, 3,6 ммоль), залізний порошок (1,0 г, 18 ммоль) і NH_4Cl (1,0 г, 18 ммоль) змішують в EtOH (95 %, 10 мл). Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 16 год., а потім фільтрують. Фільтрат концентрують, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. 1H NMR (400 Мгц, $DMSO-d_6$): δ 7,45 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,11 (s, 9H).

Етап Е. Так само як у загальних методиках у разі реакції UGI, викладеної у цьому документі.

Етап F. Так само як у загальних методиках у разі реакції Бухвальда, викладеної у цьому документі.

Етап G. (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фтор-5-сульфамойлфеніл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід. До розчину (2S)-N-(3-(N-трет-бутилсульфамойл)-5-фторфеніл)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксаміду (80 мг, 0,11 ммоль) у DCM (1 мл) додають TFA (1 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 ч і нейтралізують насиченими водн. $NaHCO_3$. Суміш потім екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Зв'язані органічні шари висушують і концентрують. Осад очищають за допомогою стандартного способу для одержання цільової сполуки. 1H NMR (400 Мгц, $DMSO-d_6$): δ 8,90-8,84 (m, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,21 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). MS: 661 ($M+1$)⁺.

Приклад 21. Одержання (2S)-N-(1H-бензо[d]імідазол-7-іл)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід (рацемічний) - Сполука 141



Етап А: 7-Нітро-1Н-бензо[d]імідазол. Розчин 3-нітробензол-1,2-діаміну (900 мг, 5,88 ммоль) в AcOH (12 мл) перемішують при 100 °С протягом ночі. Суміш нейтралізують водн. NaHCO₃ до pH=8 при 0 °С, а осад збирають за допомогою фільтрації. Осад висушують під вакуумом для одержання бажаного продукту.

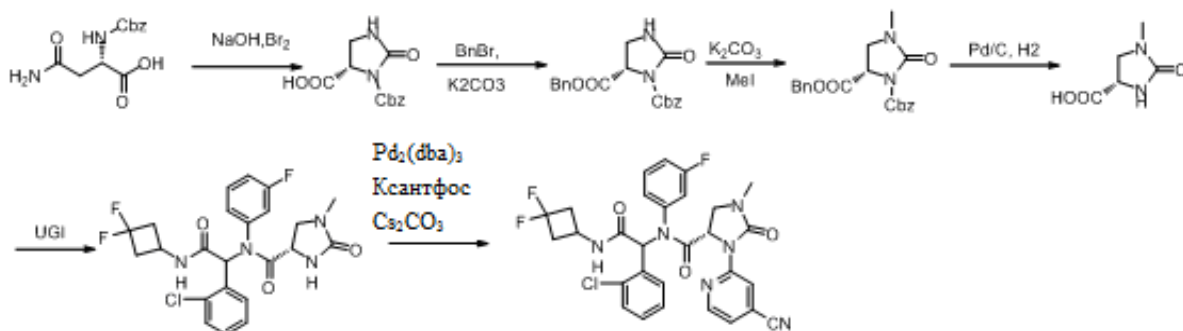
Етап В: 7-Нітро-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензо[d]імідазол. NaH (331 мг, 8,28 ммоль) додають до розчину 7-нітро-1Н-бензо[d]імідазолу (900 мг, 5,52 ммоль) у DMF (7 мл) при 0 °С під N₂. Після перемішування при 0 °С протягом 1 год., додають SEMCl (1,38 г, 8,28 ммоль), а отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційна суміш швидко охолоджують H₂O і екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту у вигляді жовтого масла осад очищають за допомогою колонкової хроматографії.

Етап С: 1-((2-(Триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензо[d]імідазол-7-амін. До розчину 7-нітро-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензо[d]імідазолу (600 мг, 2,05 ммоль) в EtOH/EtOAc (10 мл/2 мл) додають Pd/C (60 мг). Після перемішування під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу.

Етап D: так само як загальна методика протягом реакції Ugi, викладеної у цьому документі.

Етап Е: (2S)-N-(1Н-Бензо[d]імідазол-7-іл)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід. TBAF (1 М у THF, 3 мл) додають до розчину (2S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-5-оксо-N-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензо[d]імідазол-7-іл)піролідин-2-карбоксаміду у THF (0,5 мл) при 0 °С під N₂. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 7 год., реакційну суміш швидко охолоджують водою при 0 °С. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Зв'язані органічні шари промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na₂SO₄ і концентрують. Для одержання бажаного продукту отриманий осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 Мгц, CDCl₃): δ 13,08 (s, 1H), 8,92-8,39 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,13-6,70 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,20-5,29 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,97-2,39 (m, 2H), 2,36-1,70 (m, 9H), 1,40 (m, 2H). MS: 632,2 (M+1)⁺.

Приклад 22. Одержання (4S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-1-метил-2-оксоімідазолідин-4-карбоксаміду (рацемічний) - Сполука 79



Етап А: (S)-3-(Бензілоксикарбоніл)-2-оксоімідазолідин-4-карбонова кислота. До розчину 6,6 г гідроксиду натрію у 140 мл води при 0 °С, додають по краплях 8,8 г бром, з подальшим додаванням (S)-4-аміно-2-(бензілоксикарбоніламіно)-4-оксобутанової кислоти (13,4 г, 50 ммоль) по частинах за 3 хв. Отриманий жовтий розчин нагрівають до 50 °С протягом 1 год., а потім охолоджують до кімнатної температури. Після додавання тіосульфату натрію (2,0 г), реакційну суміш промивають ефіром (2 × 30 мл). Водний шар підкислюють до pH 1-2 за допомогою 6 н HCl. Після утворення осаду, суспензію фільтрують. Липкий матеріал збирають і перекристалізують у MeOH для одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ¹H NMR (400 Мгц, DMSO-d₆): δ 13,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 5,27-5,04 (m, 2H), 4,66 (dd, J=10,2, 3,2 Гц, 1H), 3,63 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=9,7, 3,2 Гц, 1H).

Етап В: (S)-Дибензил 2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат. У 500 мл колбу додають (S)-3-(бензілоксикарбоніл)-2-оксоімідазолідин-4-карбонову кислоту (5,3 г, 20 ммоль), VnBr (2,8 мл, 23 ммоль), K₂CO₃ (8,28 г, 60 ммоль) і ацетонітрил (250 мл). Реакційний розчин нагрівають із зворотним холодильником протягом 6 год., охолоджують, а потім фільтрують. Фільтрат

концентрують під вакуумом, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії у вигляді білої твердої речовини. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,41-7,25 (m, 10H), 6,36 (s, 1H), 5,30-5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, $J=10,2$, 3,6 Гц, 1H), 3,74 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=9,7$, 3,7 Гц, 1H).

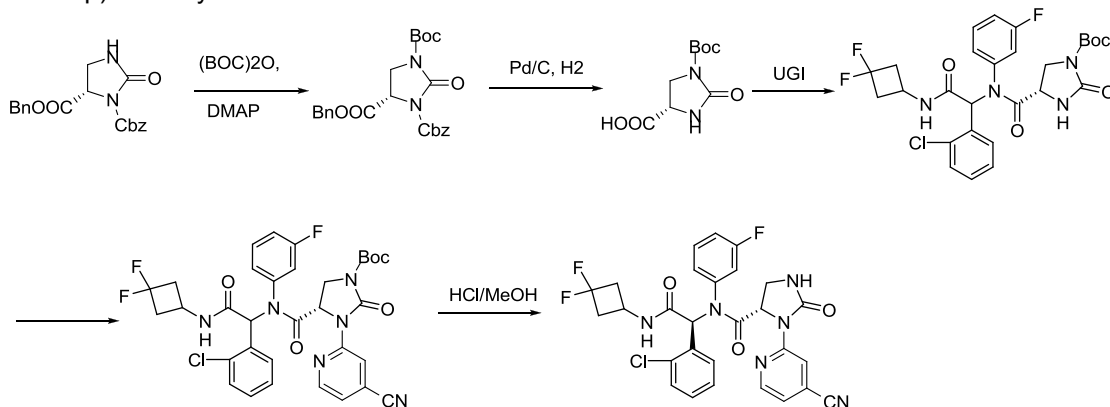
5 Етап С: (S)-Дибензил-3-метил-2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат. У суху 100 мл колбу додають (S)-дибензил 2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат (1,5 г, 4,24 ммоль), K_2CO_3 (1,17 г, 8,47 ммоль), MeI (5,2 мл, 84,7 ммоль) і ацетон (50 мл). Реакційний розчин нагрівають із зворотним холодильником і перемішують протягом ночі. Отриману реакційну суміш охолоджують і фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом і для одержання бажаного
10 продукту у вигляді білої твердої речовини осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,40-7,26 (m, 10H), 5,27-5,07 (m, 4H), 4,70 (dd, $J=10,2$, 3,8 Гц, 1H), 3,63 (dd, $J=10,1$, 9,7 Гц, 1H), 3,31 (dd, $J=9,6$, 3,8 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H). MS: 369 ($\text{M}+1$) $^+$.

Етап D: (S)-1-Метил-2-оксоімідазолідин-4-карбонової кислоти. У суху 50 мл колбу додають (S)-дибензил 2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат (0,5 г, 1,36 ммоль), Pd/C (10 %, 100 мг) і MeOH (15 мл). Суспензію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі під атмосферою водню. Отриману реакційну суміш фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H NMR (400 Мгц, CD_3OD): δ 4,21 (dd, $J=9,9$, 4,8 Гц, 1H), 3,70 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,55 (dd, $J=9,3$, 4,8 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H). MS: 145 ($\text{M}+1$) $^+$.

Етап E: (4S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил) -N-(3-фторфеніл)-1-метил-2-оксоімідазолідин-4-карбоксамід. Суміш 2-хлорбензальдегіду (165 мг, 1,18 ммоль) і 3-фторбензоламіну (131 мг, 1,18 ммоль) у MeOH (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають (S)-1-метил-2-оксоімідазолідин-4-карбонову кислоту (170 мг, 1,18 ммоль), а реакційну суміш перемішують ще протягом 15 хв, з подальшим
25 додаванням 1,1-дифтор-3-ізоціаногідрату (138 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. MS: 495 ($\text{M}+1$) $^+$.

Етап F: так само як методика реакції Бухвальда, викладена у цьому документі. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,64-8,34 (m, 2H), 7,94-7,59 (m, 1H), 7,50-6,61 (m, 8H), 6,34-6,07 (m, 1H), 4,94-4,67 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,46-3,22 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 2H). MS: 597 ($\text{M}+1$) $^+$.

Приклад 23. Одержання (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-4-карбоксаміду (окремий енантіомер) - Сполука 80



35 Етап A: (S)-3,4-Дибензил-1-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1,3,4-трикарбоксилат. У 25 мл колбу додають (S)-дибензил 2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль), $(\text{BOC})_2\text{O}$ (26 мг, 0,12 ммоль), TEtOAc (0,06 мл, 0,3 ммоль), DMAP (кат.) і CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішують протягом ночі. Розчинник потім видаляють під вакуумом, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії. ^1H NMR (400 Мгц, CDCl_3): δ 7,39-7,27 (m, 10H), 5,24(s, 2H), 5,16(s, 2H), 4,67 (dd, $J=10,2$, 3,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=11,1$, 10,3 Гц, 1H), 3,74 (dd, $J=11,2$, 3,5 Гц, 1H), 1,51 (s, 9H).

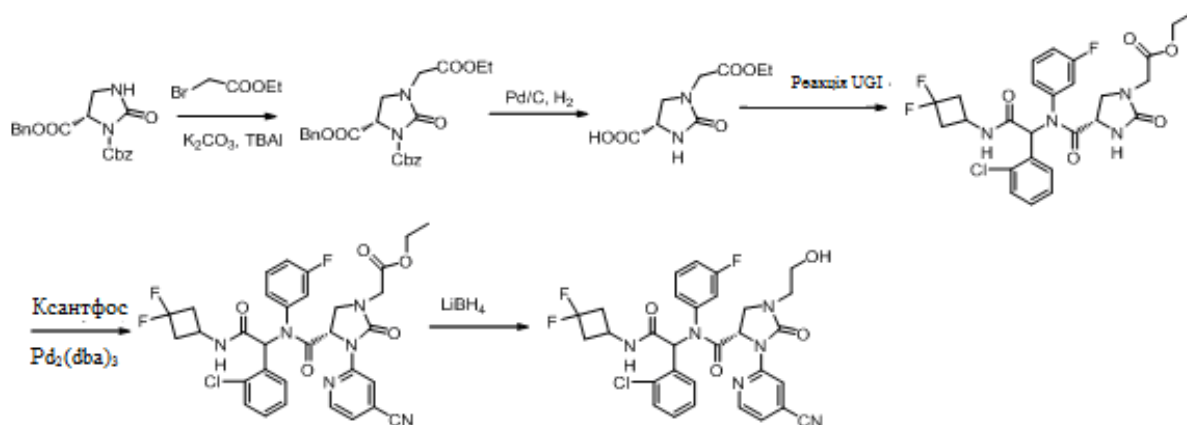
Етап B: (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-оксоімідазолідин-4-карбонова кислота. У суху 50 мл колбу додають (S)-3,4-дибензил-1-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1,3,4-трикарбоксилат (1,24 г, 2,73 ммоль), Pd/C (10 %, 200 мг) і MeOH (30 мл). Суспензію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі під атмосферою водню. Реакційну суміш фільтрують, а фільтрат концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту. ^1H NMR (400 Мгц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25-3,94 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Етап С: (4S)-трет-бутил-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламін)-2-оксоетил)-(3-фторфеніл)карбамоїл)-2-оксоїмідазолідин-1-карбоксилат. Суміш 2-хлорбензальдегіду (122 мг, 0,87 ммоль) і 3-фторбензоламіну (97 мг, 0,87 ммоль) у MeOH (2 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-оксоїмідазолідин-4-карбонову кислоту (200 мг, 0,87 ммоль) і перемішують реакційну суміш ще протягом 15 хв. з подальшим додаванням 1,1-дифтор-3-ізоціаноглобутану (102 мг, 0,87 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищують за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46-6,59 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 4,41-4,04 (m, 2H), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,64-3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71-2,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS:581 (M+1)⁺.

Етап D: (4S)-трет-бутил-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-2-оксоімідазолідин-1-карбоксилат. У 25 мл колбу, яка завантажена 1,4-діоксаном (4,5 мл), додають (4S)-трет-бутил-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-2-оксоімідазолідин-1-карбоксилат (250 мг, 0,43 ммоль), 2-бромізонікотинонітрил (122 мг, 0,65 ммоль), Cs_2CO_3 (281 мг, 0,862 ммоль), ксантифос (25 мг, 0,043 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,043 ммоль). Суміш дегазують і знову заповнюють азотом, а потім нагрівають до 100 °C протягом 3 год. Отриману суміш охолоджують і фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом, а осад очищають за допомогою стандартного способу для одержання обох епімерів. Епімери додатково розділяють за допомогою стандартного способу для одержання бажаного продукту. $^1\text{H NMR}$ (400 Мгц, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,16 (m, 4H), 7,15-6,76 (m, 4H), 6,56-6,31 (m, 2H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (dd, J=10,8, 5,1 Гц, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,61-2,27 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). MS: 683 (M+1)⁺.

Етап E: (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-4-карбоксамід. До розчину 2N HCl/MeOH (2 мл) при 0 °C додають 50 мг (S)-трет-бутил-4-(((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-2-оксоімідазолідин-1-карбоксилату. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 5 год. Розчинник видаляють під вакуумом, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-6,81 (m, 8H), 6,47 (d, J=11,6 Гц, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,39 (dd, J=9,9, 4,5 Гц, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63-2,36 (m, 2H). MS: 583 (M+1)*.

Приклад 24. Одержання (4S)-N-(1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламін)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-оксоімідазолідин-4-карбоксаміду (рацемічний)



Етап А: (S)-Дибензил-3-(2-етокси-2-оксоетил)-2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат. У суху 50 мл колбу, завантажену DME (5 мл), додають (S)-дибензил-2-оксоімідазолідин-1,5-дикарбоксилат (200 мг, 0,56 ммоль), K_2CO_3 (156 мг, 1,13 ммоль), і етил-2-бромацетат (0,13 мл, 1,13 ммоль). Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують і фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом, а для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою колонкової хроматографії у вигляді безбарвного масла. 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,45-7,25 (m, 10H), 5,41-5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, $J=10,2, 3,5$ Гц, 2H), 4,29-4,08 (m, 3H), 3,90 (dd, $J=12,2, 7,2$ Гц, 2H), 3,45 (dd, $J=9,2, 3,5$ Гц, 1H), 1,28 (td, $J=7,1, 2,1$ Гц, 3H).

Етап В: (S)-1-(2-Етоксипропан-2-ил)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-4-карбонова кислота. У суху 50 мл колбу додають (S)-дибензил-3-(2-етокси-2-оксоетил)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-1,5-дикарбоксилат (170 мг, 0,386 ммоль), Pd/C (10 %, 35 мг) і MeOH (4 мл). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі під атмосферою водню. Реакційну суміш фільтрують, а фільтрат концентрують під вакуумом для одержання бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 4,30 (dd, $J=10,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,20 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, $J=9,0$, 4,8 Гц, 1H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

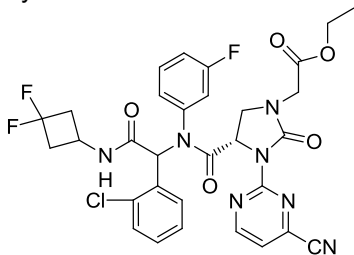
Етап С: Етил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-1-іл)ацетат. Суміш 2-хлорбензальдегіду (518 мг, 3,70 ммоль) і 3-фторбензоламіну (411 мг, 3,7 ммоль) у MeOH (12 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають (S)-1-(2-етокси-2-оксоетил)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-4-карбонову кислоту (800 мг, 3,7 ммоль), а реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хв., з подальшим додаванням 1,1-дифтор-3-ізоціаноглобутану (600 мг, 3,7 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. MS: 567: ($M+1$) $^+$.

Етап D: Етил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-1-іл)ацетат - Сполука 94. У 25 мл колбу додають етил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-1-іл)ацетат (50 мг, 0,0882 ммоль), 2-бромізонікотинітрил (21 мг, 0,115 ммоль), Cs_2CO_3 (58 мг, 0,176 ммоль), ксантофос (5,2 мг, 0,009 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2 мг, 0,009 ммоль) і 1,4-діоксан (1 мл). Суміш дегазують і знову заповнюють азотом, а потім нагрівають до 100 °C протягом 3 год. Отриману суміш охолоджують, фільтрують, а потім фільтрат концентрують під вакуумом. Осад очищають за допомогою стандартного способу для одержання обох епімерів. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,57 (s, 1H), 8,55-8,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-6,84 (m, 8H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,22-5,94 (m, 1H), 5,06-4,77 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,21 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82-3,46 (m, 3H), 3,12-2,82 (m, 2H), 2,66-2,25 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). MS: 669 ($M+1$) $^+$.

Етап E: (4S)-N-(1-(2-Хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)-3-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(3-фторфеніл)-1-(2-гідроксіетил)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-4-карбоксамід - Сполука 112. До розчину етил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-2-оксо-3-(піримідин-2-іл)імідазолідин-1-іл)ацетату (100 мг, 0,155 ммоль) у DME (2 мл) при 0 °C додають LiBH_4 (22 мг) у вигляді двох порцій. Суміш перемішують протягом 0,5 год., а потім нагрівають до кімнатної температури. Отриману суміш перемішують ще протягом 2 год. і швидко охолоджують за допомогою H_2O (2 мл) при 0 °C. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc (2 \times 10 мл). Зв'язані органічні шари поєднують, промивають сольовим розчином, висушують над безводним Na_2SO_4 і концентрують під вакуумом. Для одержання бажаного продукту осад очищають за допомогою стандартного способу. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,62-8,55 (m, 2H), 7,63 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40-6,85 (m, 8H), 6,47-6,2 (m, 2H), 4,90-4,69 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,71-3,19 (m, 5H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,63-2,35 (m, 2H). MS: 603 ($M+1$) $^+$.

Наступну сполуку синтезують із застосуванням методики, викладеної вище, з застосуванням відповідного альдегіду, аміну, карбонової кислоти, ізоціаніда і галоген-заміщеного ароматичного циклу або гетероциклічного (гетероароматичного) циклу із застосуванням реагентів і розчинників, викладених вище, і очищених із застосуванням стандартних способів.

Етил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-оксоетил)(3-фторфеніл)карбамоїл)-3-(4-ціанопіримідин-2-іл)-2-оксо-1,4-дигідропіридин-1-іл)ацетат (рацемічний) - Сполука 111



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46-6,82 (m, 8H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,15-5,85 (m, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,86-3,46 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,56-2,32 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). MS: 670 ($M+1$) $^+$.

Приклад A: *in vitro* аналізи у випадку інгібіторів IDH1m (R132H або R132C)

Сполуку, що перевіряється, одержують у вигляді 10 ммоль первинної суміші в DMSO і

- розбавленою до 50X кінцевої концентрації у DMSO, у разі 50 мкл реакційної суміші. Активність ензиму IDH перетворювати альфа-кетоглутарат на 2-гідроксиглутарову кислоту вимірюють із застосуванням аналізу, заснованого на зниженні NADPH. В аналізі вимірюють кофактор, що залишається у кінці реакції, за допомогою додавання каталітичного надлишку діафрази і
- 5 резазурина, для того, щоб генерувати флуоресцентний сигнал у пропорції з кількістю NADPH, що залишається. Ензим гомодимера IDH1-R132 є розбавленим до 0,125 нг/мл у 40 мкл буфері для аналізу (150 ммоль NaCl, 20 ммоль Tris-Cl pH 7,5, 10 ммоль MgCl₂, 0,05 % BSA, 2 ммоль b-меркаптоетанол); додають 1 мкл сполуки, що перевіряється, розбавленої в DMSO, і інкубують суміш протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію починають з додаванням 10 мкл
- 10 Substrate Mix (20 мкл NADPH, 5 ммоль альфа-кетоглутарату, у буфері для аналізу) і інкубують суміш протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють додаванням 25 мкл буфера для детектування (36 нг/мл діафрази, 30 ммоль резазурина, в 1X буфері для аналізу) і інкубують протягом 1 хвилини перед тим, як зчитати на автоматичному фотометрі для планшетів SpectraMax при Ex544/Em590.
- 15 Сполуки аналізують на їх активності проти IDH1 R132C за допомогою того самого аналізу, як вказано вище, з наступними змінами: буфер для аналізу є (50 ммоль фосфату калію, pH 6,5; 40 ммоль карбонату натрію, 5 ммоль MgCl₂, 10 % гліцерину, 2 ммоль b-меркаптоетанолу і 0,03 % BSA). Концентрація NADPH і альфа-кетоглутарату в субстратному буфері складає 20 мкмоль і 1 ммоль, відповідно.
- 20 Репрезентативні сполуки формули I, наведені у Таблиці 1, перевіряють у цьому аналізі або аналогічному аналізі, а результати наведені нижче у Таблиці 2. Як використовують у Таблиці 2, "A" належить до активності інгібітору проти IDH1 R132H або IDH1 R132C з IC₅₀ ≤ 0,1 мкмоль; "B" належить до активності інгібітору проти IDH1 R132H або IDH1 R132C з IC₅₀ від 0,1 мкмоль до 0,5 мкмоль; "C" належить до активності інгібітору проти IDH1 R132H або IDH1 R132C з IC₅₀ від 0,5 мкмоль до 1 мкмоль; "D" належить до активності інгібітора проти IDH1 R132H або IDH1 R132C з IC₅₀ від 1 мкмоль до 2 мкмоль.
- 25

Таблиця 2

Активності інгібітору репрезентативних сполук формули I				
№ спол.	IDH R132C IC50 (мкмоль)	IDH R132H IC50 (мкмоль)	HT1080 IC50 (мкмоль)	U87MG IC50 (мкмоль)
1	A	A	A	B
2	D	B		
3	B	B	B	
4	A	A	A	A
5	A	A	A	B
6	A	B	B	
7	A	A	A	A
8	B	C		
9	A	A	A	A
10	B	B		
11	B	B		
12	A	B	B	
13	C	C		
14	A	A	A	B
15	A	A	B	B
16	B	B	B	C
17	B	B	C	D
18	A	A	A	A
19	B	C		
20	A	A	B	B
21	A	A	A	B
22	B	B		
23	A	B	B	B
24	C	D		
25	B	C		
26	A	B	B	
27	A	A		

Таблиця 2

Активності інгібітору репрезентативних сполук формули I				
28	A	B	A	
29	A	A		A
30	A	A		B
31	A	B	C	
32	B	D		
33	A	A	A	B
34	A	B	C	
35	A	B	B	
36	B	B		
37	A	A	A	A
38	C	D		
39	C	D		
40	A	A	B	B
41	A	B	C	
42	B	C		
43	A	A	A	A
44	B	B		
45	A	A	B	B
46	C	D		
47	A	A	A	B
48	A	A	B	B
49	A	A	B	B
50	C	D		
51	A	B	B	B
52	A	A		
53	A	A	A	A
54	B	B		
55	A	A	A	A
56	A	A		
57	B	C		
58	A	A	A	A
59	B	C		
60	B	B		
61	B	B		
62	A	B		
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
68	A	A	A	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	A
74	A	A	A	A
75	A	A	A	A
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	A	A	A
80	A	A	A	A
81	A	A	A	A
82	A	A	A	A
83	A	A	A	A
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A

Таблиця 2

Активності інгібітору репрезентативних сполук формули I				
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	A	A
90	A	A	A	A
91	A	A	A	A
92	A	A	A	A
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	A	B
103	A	A	A	B
104	A	A	A	A
105	A	A	A	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A
108	A	A	A	A
109	A	A	A	B
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	A	A
113	A	A	A	A
114	A	A	A	A
115	A	A	A	A
116	A	A	A	B
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A
119	A	A	A	B
120	A	A	A	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	B
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	B
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A

Таблиця 2

Активності інгібітору репрезентативних сполук формули I				
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	A	A
150	A	A	A	A
151	A	A	A	A
152	A	A	A	A
153	A	A	A	A
154	A	A	A	A
155	A	A	A	A
156	A	A	A	A
157	A	A	A	A
158	A	A	A	A
159	A	A	A	A
160	A	A	A	A
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	A
165		A	A	A
166	A	A	A	A
167		A	A	A
168	A	A	A	A
169		A	A	A
170		A	A	A
171		A	A	A
172		A	A	A
173		A	A	A
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	A	A
177	A	A	A	A
178	A	A	B	A
179	A	A	A	A
180	A	A	A	A
181	A	A	A	A
182	A	A	A	A
183		A	A	A
184	A	A	A	A
185	A	A	A	A
186	A	A	A	A
187	A	A	A	A
188	A	A	A	A
189		A	A	A
190	A	A	A	A
191	A	A	A	A
192		A	A	A
193	A	A	A	A
194		A	A	A
195		A	A	A

Таблиця 2

Активності інгібітору репрезентативних сполук формули I				
196		A	A	A
197	A	A	A	A
198	A	A	A	A
199	A	A	A	A
200	A	A	A	A
201	A	A	A	A
202		A	A	A
203		A	A	A
204	A	A	A	A
205	A	A	A	A
206		A	A	A
207	A	A	A	A
208	A	A	A	A
209	A	A	A	A
210	A	A	A	A
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A

Приклад В: клітинні аналізи у випадку інгібіторів IDH1m (R132H або R132C).

Клітини (HT1080 або U87MG) вирощують у пробірках T125 у DMEM, які містять 10 % FBS, 1х пеніцилін/стрептоміцин і 500 нг/мл G418 (присутні лише у клітинах U87MG). Їх збирають за допомогою трипсину і висівають у 96-лункові планшети з білим дном з щільністю 5000 клітин/лунка при 100 мкл/лунка у DMEM з 10 % FBS. У колонки 1 і 12 клітини не поміщають. Клітини інкубують протягом ночі при 37 °C у 5 % CO₂. На наступний день сполуки, що перевіряються, одержують при 2х кінцевій концентрації і додають 100 мкл у кожен лунку з клітиною. Кінцева концентрація DMSO складає 0,2 % і в ряд G висівають контрольні лунки з DMSO. Планшети потім поміщають в інкубатор на 48 годин. Через 48 годин, з кожної лунки видаляють 100 мкл середовища і за допомогою LC-MS аналізують концентрації 2-HG. Клітинний планшет поміщають назад в інкубатор ще на 24 години. Через 72 годин після додавання сполука, розморожують і змішують 10 мл/планшет реагенту Promega Cell Titer Glo. Клітинний планшет видаляють з інкубатора і залишають для урівноваження до кімнатної температури. Потім у середовище кожної лунки додають по 100 мкл реагенту Promega Cell Titer Glo. Після цього клітинний планшет поміщають в орбітальний підтрушувач на 10 хвилин, після чого залишають при кімнатній температурі на 20 хвилин. Потім планшет зчитують за допомогою люмінесценції з часом інтеграції 500 мс.

IC₅₀ при інгібуванні одержання 2-HG (концентрація сполуки, що перевіряється, знижує одержання 2HG на 50 %, у порівнянні з контролем) у цих двох клітинних лініях у випадку різних сполук формули I, наведених у Таблиці 2 вище. Як використовується в Таблиці 2, "A" належить до IC₅₀ при інгібуванні одержання 2-HG ≤ 0,1 мкмоль; "B" належить до IC₅₀ при інгібуванні одержання 2-HG від 0,1 мкмоль до 0,5 мкмоль; "C" належить до IC₅₀ при інгібуванні одержання 2-HG від 0,5 мкмоль до 1 мкмоль; "D" належить до IC₅₀ при інгібуванні одержання 2-HG від 1 мкмоль до 2 мкмоль.

Приклад С: метаболічні стабільності сполук формули I

Метаболічні стабільності сполук формули I можуть бути перевірені за допомогою наступного аналізу і може бути розрахований екстракційний індекс (Eh) видів конкретних мікросом печінки (LM):

1. Буфер А: 1,0 л 0,1 М буфера на основі дигідрофосфу калію, який містить 1,0 ммоль EDTA; буфер В: 1,0 л 0,1 М буфера на основі гідроокису калію, який містить 1,0 ммоль EDTA; буфер С: 0,1 М буфера на основі фосфату калію, 1,0 ммоль EDTA, рН 7,4 титруванням 700 мл буфера В буфером А при контролі рН-метром.

2. Розчин додавання відповідних сполук (кетансерина) і сполук, що перевіряються: 500 мкмоль розчину додавання: додають 10 мкмоль 10 ммоль розчину вихідної суміші DMSO у 190 мкл CAN;

1,5 мкмоль розчину додавання у мікросомах (0,75 мг/мл): додають 1,5 мкмоль 500 мкмоль розчину додавання і 18,75 мкмоль 20 мг/мл мікросом печінки у 479,75 мкл буфера С.

3. Розчин первинної суміші NADPH (6 мМ) одержують за допомогою розчинення NADPH у буфері С.

4. Вносять 30 мкл 1,5X сполуки/розчину мікросом печінки у 96-лунковий планшет і одразу ж додають 135 мкл CAN, який містить IS, перед тим, як додають 15 мкл буфера С для одержання реальних зразків 0 хвилин.

5. Додають 15 мкл розчин первинної суміші NADPH (6 мМ) у лунки, позначені як Time 30, і починають відлік часу.

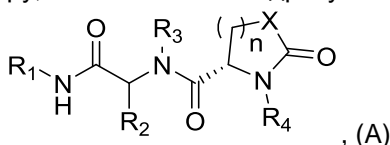
6. Наприкінці інкубації (0 хв) у всі лунки (і 30 хв., і 0 хв.) додають 135 мкмоль CAN, яка містить внутрішній стандарт Osalmid). Потім у лунки, позначені як Time 0, додають 15 мкл розчину первинної суміші NADPH (6 мМ).

7. Після охолодження, реакційні суміші центрифугують при 3220g протягом 10 хв.

10 8. У 96-лунковий планшет для зразків, який містить 50 мкл особливо чистої води (Millipore) для аналізу LC/MS, переносять 50 мкл супернатанту з кожної лунки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Спосіб отримання сполуки структурної формули (A) або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, ізотополога або гідрату



де:

R¹ являє собою необов'язково заміщений C₄-C₆карбоциклі;

20 кожний R² і R³ незалежно вибраний з необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу;

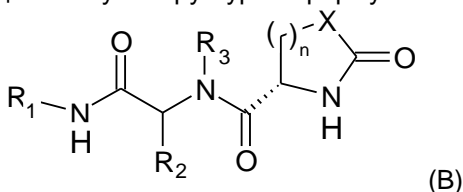
R⁴ являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

n являє собою 1 або 2; і

X являє собою -CH₂-, O, -NH-, -CH(OH)- або -CH(F)-,

25 де спосіб включає:

взаємодію сполуки структурної формули B

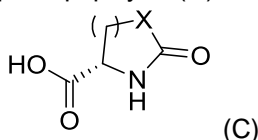


з R⁴-Br в умовах реакції Бухвальда з отриманням сполуки структурної формули (A).

30 2. Спосіб за п. 1, де умови реакції Бухвальда включають застосування паладієвого каталізатора, ліганду і основи в органічному розчиннику.

3. Спосіб за п. 2, де розчинник являє собою діоксан, паладієвий каталізатор являє собою Pd₂(dba)₃, ліганд являє собою Xphos і основа являє собою карбонат цезію.

4. Спосіб за п. 1, в якому сполуку структурної формули (B) отримують шляхом взаємодії сполуки структурної формули (C)



35

з R¹NC, R²CHO і R³-NH₂ в умовах реакції поєднання Угі з отриманням сполуки структурної формули (B).

5. Спосіб за п. 4, де реакцію поєднання Угі проводять в розчиннику.

6. Спосіб за п. 5, де розчинник являє собою метанол.

40