

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690760** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.07.29

(22) Дата подачи заявки
2014.10.22

(51) Int. Cl. **C07D 207/16** (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОКСАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В**

(31) **13189880.1**

(32) **2013.10.23**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2014/072690**

(87) **WO 2015/059212 2015.04.30**

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСи (IE)**

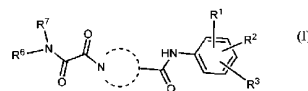
(72) Изобретатель:

**Вандик Коэн, Аше Жервен Ивонн
Поль, Кестелейн Барт Рудольф
Романи, Рабуассон Пьер Жан-Мари
Бернар (BE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (I)



в том числе стереохимически изомерные формы, а также их соли, гидраты, сольваты, где X, R¹-R⁷ имеют значения, определенные в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, а также к их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии HBV.

A1

201690760

201690760

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОКСАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В**

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный вирус из семейства гепаднавирусов (*Hepadnaviridae*) с частично двухцепочечной ДНК (dsDNA). Его геном содержит 4 перекрывающиеся рамки считывания: прекодовый/кодовый ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; и ген X.

При инфицировании геном с частично двухцепочечной ДНК (релаксированной кольцевой ДНК; rcDNA) превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA) в ядре клетки-хозяина, и транскрибируются вирусные мРНК. Сразу после заключения в капсид прегеномная РНК (pgRNA), которая также кодирует кодовый белок и Pol, служит в качестве матрицы для обратной транскрипции, которая восстанавливает геном с частично dsDNA (rcDNA) в нуклеокапсиде.

HBV приводил к возникновению эпидемий в ряде регионов Азии и Африки и он является эндемичным в Китае. HBV инфицировано приблизительно 2 миллиарда людей во всем мире, из которых у приблизительно 350 миллионов людей развились хронические инфекции. Вирус вызывает заболевание гепатит В, и хроническая инфекция связана со значительно возрастающим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Передача вируса гепатита В происходит в результате контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями, при этом вирусную ДНК обнаруживали в слюне, слезах и моче хронических носителей с высоким титром ДНК в сыворотке крови.

Эффективная и с хорошей переносимостью вакцина существует, но варианты направленного лечения в настоящее время ограничены применением интерферона и следующих противовирусных средств: тенофовир, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.

Кроме того, гетероарилдигидропиримидины (НАР) идентифицировали как класс ингибиторов HBV в тканевой культуре и в животных моделях (Weber et al., *Antiviral Res.* 54: 69-78).

WO2013/006394, опубликованная 10 января 2013 года,

относится к сульфамоилариламидам, активным против HBV.

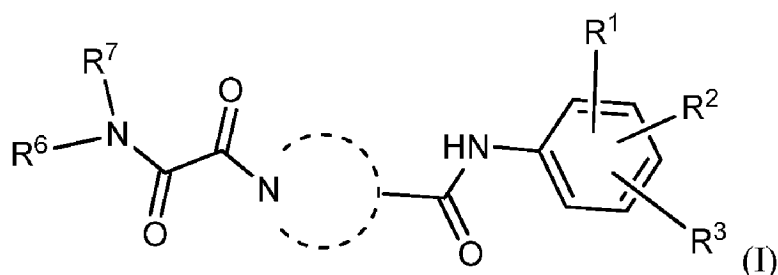
WO2013/096744, опубликованная 26 июня 2013 года, относится к соединениям, активным против HBV.

Среди проблем, с которыми можно столкнуться в случае противовирусных средств, направленных против HBV, могут быть токсичность, мутагенность, отсутствие селективности, низкая действенность, низкая биологическая доступность и трудности в синтезе.

Существует потребность в дополнительных ингибиторах HBV, которые могут преодолеть по меньшей мере один из этих недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или увеличенное окно безопасности.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

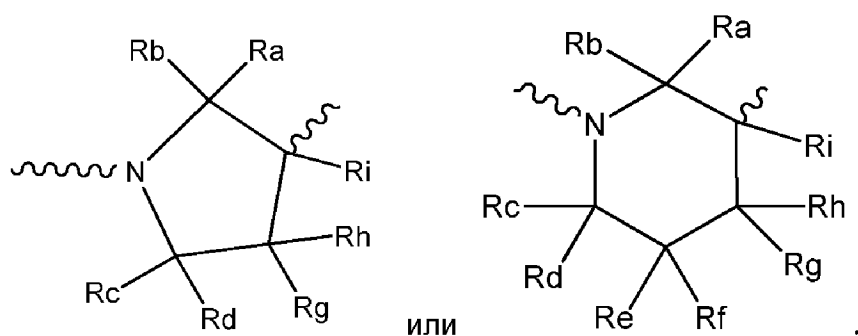
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



или его стереоизомеру или таутомерной форме, где



обозначает



каждый из Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf и Rg независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

Rh представляет собой водород;

Ri представляет собой водород;

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и метила;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C_1 - C_6 алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, $-\text{CN}$, OH;

R^7 обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) для применения в качестве медикамента, предпочтительно для применения в предупреждении или лечении у млекопитающего инфекции, вызванной HBV.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) и другого ингибитора HBV.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин " C_{1-3} алкил" или " C_1 - C_4 алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, где n является числом в диапазоне от 1 до 3. В случае, если C_{1-3} алкил связан с дополнительным радикалом, он относится к формуле $\text{C}_n\text{H}_{2n}..$ C_{1-3} алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно 1-2 атома углерода. C_{1-3} алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода и, таким образом, включает такие как, например, метил, этил, *n*-пропил и *изо*-пропил.

C_{1-4} алкил как группа или часть группы означает насыщенные

углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как группа, определенная для C_{1-3} алкила, и бутил и т. п.

C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкил и C_{3-6} алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, или от 2 до 6 атомов углерода, или от 3 до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C_{1-4} алкила и пентила, гексила, 2-метилбутила и т.п.

Применяемый в данном документе термин "3-7-членное насыщенное кольцо" означает насыщенный циклический углеводород с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода и является общим для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила или C_3 -, C_4 -, C_5 -, C_6 - или C_7 - циклоалкила.

Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности, из N и O. Примеры включают оксетан, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиолан, 1,1-диоксид и пирролидинил. Предпочтительным является насыщенный циклический углеводород с 3 или 4 атомами углерода и 1 атомом кислорода. Примеры включают в себя оксетан и тетрагидрофуранил.

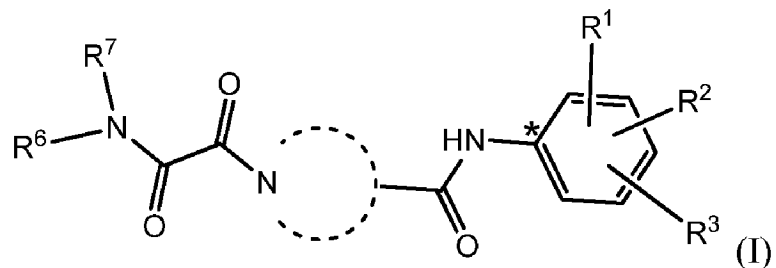
Термины "галогенид" и "галоген" являются общими для фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются фтор и хлор.

Также следует отметить, что положения радикала на каком-либо молекулярном фрагменте, применяемом в определениях, могут находиться в любом месте на таком фрагменте при условии, что он будет химически стабильным. К примеру, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

Связь, указанная при помощи , указывает на присоединение указанного фрагмента к основной структуре молекулы.

Положения, указанные на фениле (например, орто, мета и/или

пара), указываются относительно связи, присоединяющей фенил к основной структуре. Примером положения R^1 является любое расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой:



Если какая-либо переменная (например, галоген или C_{1-4} алкил) встречается более одного раза в каком-либо компоненте, то каждое определение является независимым.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (I) являются такими, в которых противоион является фармацевтически или физиологически приемлемым. Однако соли, имеющие фармацевтически неприемлемый противоион, могут также находить применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения формулы (I). Все соли, независимо от того являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые или физиологически переносимые формы солей присоединения, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению, можно беспрепятственно получать с помощью соответствующих кислот, таких как, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота; серная; серная с образованием гемисульфатов, азотная; фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, аспарагиновая, додецилсерная, энантовая, капроновая, никотиновая, пропионовая, гидроксидукусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-

толуолсульфоновая, цикламвая, салициловая, л-аминосалициловая, павовая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей присоединения кислоты можно превращать в форму свободного основания путем обработки с помощью соответствующего основания.

Термин "соли" также включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также существовать в своих таутомерных формах. Например, таутомерными формами амидных ($-C(=O)-NH-$) групп являются иминоспирты ($-C(OH)=N-$). Подразумевается, что таутомерные формы, хотя они явно и не указаны в представленных в данном документе структурных формулах, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "стереохимически изомерные формы" соединений по настоящему изобретению, применяемый в данном документе выше, определяет все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, но имеющие разные пространственные структуры, не являющиеся взаимозаменяемыми, которыми могут обладать соединения по настоящему изобретению. Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединения охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которыми может обладать указанное соединение. Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры с основной молекулярной структурой указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению как в чистом виде, так и в смеси друг с другом включены в объем настоящего изобретения.

Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, упомянутых в данном документе, определяются как изомеры, по сути не содержащие другие энантиомерные или диастереомерные формы одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к

соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от по меньшей мере 80% (т. е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) и до стереоизомерного избытка 100% (т. е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно, к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от 90% до 100%, еще более конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 94% до 100%, и наиболее конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 97% до 100%. Термины "энантимерно чистый" и "диастереомерно чистый" следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении, соответственно, энантимерного избытка и диастереомерного избытка смеси, представляющей интерес.

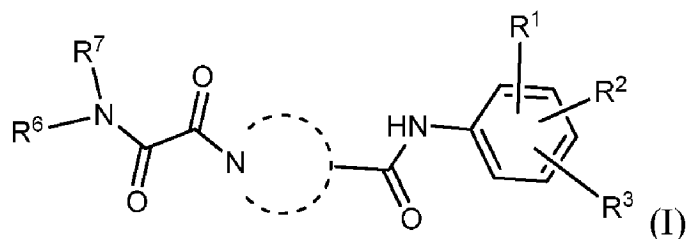
Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений по настоящему изобретению можно получать путем применения известных в данной области техники процедур. Например, энантимеры можно разделять при помощи селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфарсульфоновая кислота. В качестве альтернативы, энантимеры можно разделять при помощи хроматографических методик с применением хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В этих способах преимущественно будут использовать энантимерно чистые исходные вещества.

Диастереомерные формы формулы (I) можно получать отдельно традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно применять, являются, например, селективная кристаллизация и хроматография, например, колоночная хроматография.

Подразумевается, что настоящее изобретение также включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

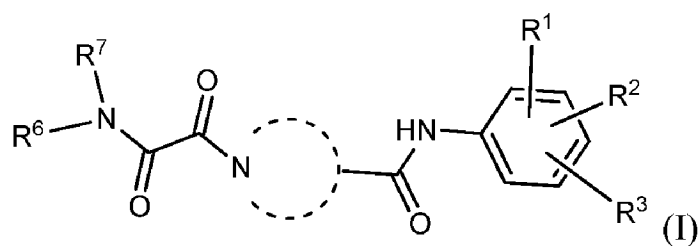
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Во всех дальнейших случаях применения в данном документе термин "соединения формулы (I)",



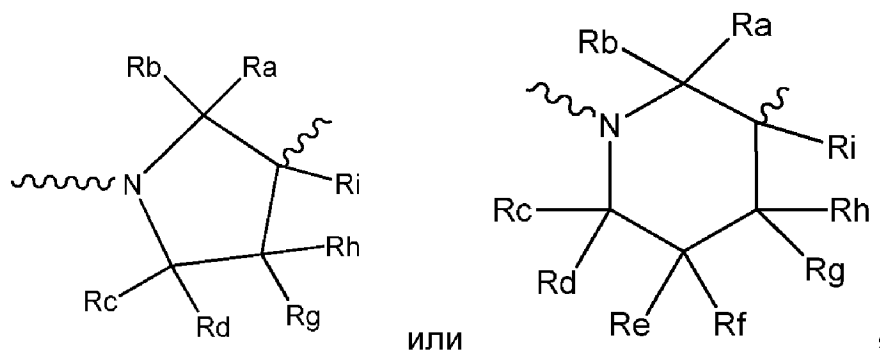
или "соединения по настоящему изобретению", или подобный термин подразумевает включение соединений общей формулы (I), (II), (III), солей, стереоизомерных форм и рацемических смесей или любых их подгрупп.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I),



или его стереоизомер или таутомерную форму, где





обозначает

каждый из Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf и Rg независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

Rh представляет собой водород;

Ri представляет собой водород;

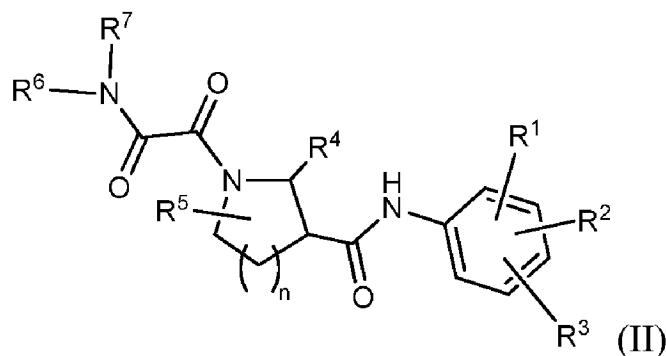
R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN и метила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C₁-C₆алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, -CN, OH;

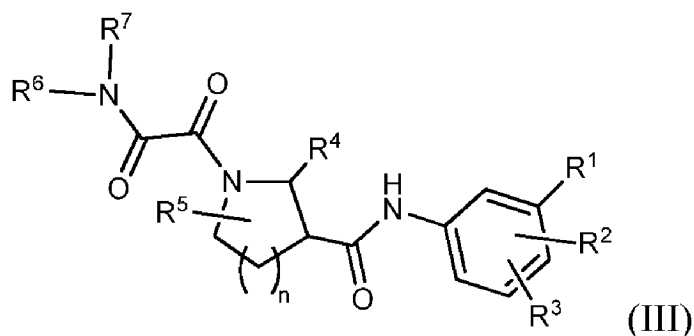
R⁷ обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Во втором аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (II),



, или формулы (III),



или его стереоизомер или таутомерную форму, где

n указывает на целое число 1 или 2;

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и метила;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода или метила;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C_1 - C_6 алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, $-\text{CN}$, OH;

R^7 обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В первом варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I), (II) или (III), где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C_1 - C_6 алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_3 алкила, $-\text{CN}$, OH.

В одном из вариантов осуществления предусмотрены соединения по настоящему изобретению, где R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ или метила. В дополнительном варианте осуществления по меньшей мере два из R^1 , R^2 и R^3 представляют собой фтор, хлор или бром. В дополнительном варианте

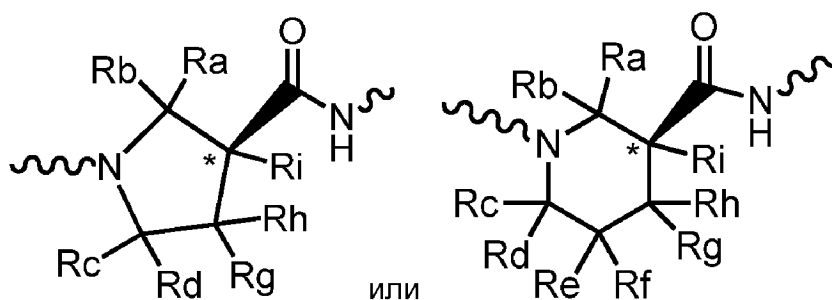
осуществления R^1 не является водородом.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой метил.

В еще одном варианте осуществления указаны соединения согласно настоящему изобретению, где R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом. Предпочтительно, чтобы R^6 представлял собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, при этом такое 4- или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом.

В другом варианте осуществления R^6 представляет собой разветвленный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

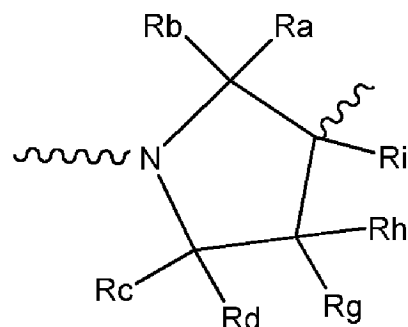
Предусмотрены предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, где стереохимическая конфигурация атома (*) выглядит следующим образом



Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I), (II) или (III) или их любой подгруппе, упоминаемым в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:



(a) отображает

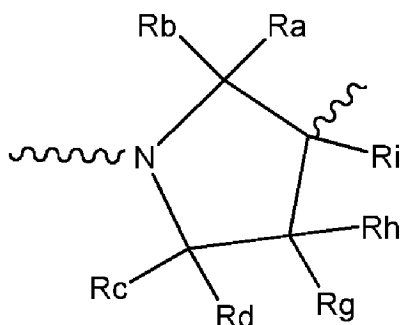


, а R^6

выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;



(b) отображает



, а R^2

представляет собой водород или фтор;

(c) R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -CN и метила;

(d) R^2 представляет собой водород или фтор, а R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и -CN;

(e) R^6 включает разветвленный C_3 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 содержит C_3 - C_6 циклоалкил, где такой C_3 - C_6 циклоалкил замещен C_1 - C_3 алкилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора.

Дополнительные комбинации любых вариантов осуществления также охватываются объемом настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями согласно настоящему изобретению являются соединения 1-35 или их стереоизомер или таутомерная форма, указанные в таблице 1.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически эффективное количество соединения формулы (I), определенного в данном документе, и фармацевтически приемлемый

носитель. Профилактически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для предупреждения инфекции, вызываемой HBV, у субъектов, подвергающихся риску инфицирования. Терапевтически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для стабилизации инфекции, вызываемой HBV, для ослабления инфекции, вызываемой HBV, или для устранения инфекции, вызываемой HBV, у инфицированных субъектов. В следующем дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, определенной в данном документе, который включает тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически или профилактически эффективным количеством соединения формулы (I), определенного в данном документе.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве пригодных композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п.; а в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток – твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества,

связующие вещества, разрыхлители и т. п. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых используются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет включать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, усиливающее проникновение через кожу, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены путем пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с применением любой системы доставки, известной в данной области.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, как применяется в данном документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки

или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (I) являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV, и их можно применять в лечении и профилактике инфекции, вызываемой HBV, или заболеваний, ассоциированных с HBV. Последние включают в себя прогрессирующие фиброз, воспаление и некроз печени, ведущие к циррозу, конечную стадию заболевания печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Благодаря их противовирусным свойствам, в частности, их свойствам, направленным против HBV, соединения формулы (I) или любая их подгруппа являются пригодными при ингибировании цикла репликации HBV, и, в частности, при лечении теплокровных животных, в частности людей, инфицированных HBV, и при профилактике инфекций, вызываемых HBV. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения теплокровного животного, в частности человека, инфицированного HBV или подвергающегося риску инфицирования HBV, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Поэтому, соединения формулы (I), определенные в данном документе, могут применяться в качестве медицинского препарата, в частности, в качестве медицинского препарата для лечения или предупреждения инфекции, вызываемой HBV. Указанное применение в качестве медицинского препарата или способ лечения включают систематическое введение субъектам, инфицированным HBV, или субъектам, восприимчивым к инфекции, вызываемой HBV, количества, эффективного для борьбы с состояниями, ассоциированными с инфекцией, вызываемой HBV, или количества, эффективного для предупреждения инфекции, вызываемой HBV.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению при получении медикамента для лечения или предупреждения инфекции, вызываемой HBV.

В общем предполагается, что противовирусное эффективное суточное количество должно составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,01 до

приблизительно 30 мг/кг веса тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы на протяжении дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (I) или любой его подгруппы, определенных в данном документе, с другими средствами против HBV. Термин "комбинация" может касаться продукта или набора, содержащего (а) соединение формулы (I), определенное выше, и (b) по меньшей мере одно другое соединение, способное лечить инфекцию, вызываемую HBV (в данном документе обозначенное средством против HBV), в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с одним средством против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с двумя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с тремя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с четырьмя средствами против HBV.

Термин "средство против HBV" также включает соединения, способные лечить инфекцию, вызываемую HBV, посредством иммуномодуляции. Примерами иммуномодуляторов являются интерферон- α (IFN- α), пегилированный интерферон- α или стимуляторы врожденной иммунной системы, такие как агонисты

толл-подобного рецептора 7 и/или 8. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к комбинациям соединения формулы (IA) или любой его подгруппы, определенных в данном документе, с иммуномодулирующим соединением, более конкретно с агонистом толл-подобного рецептора 7 и/или 8.

Комбинацию известных ранее средств против HBV, таких как интерферон- α (IFN- α), пегилированный интерферон- α , ЗТС, адефовир или их комбинация, и соединения формулы (I) или любой его подгруппы можно применять в качестве медицинского препарата в комбинированной терапии.

ОБЩИЙ СИНТЕЗ

Подразумевают, что заместители, представленные в этом разделе общего синтеза как $R^{1,2,3}$, R^7 или R^6 , включают любой заместитель или реакционноспособные частицы, подходящие для преобразования в любой из заместителей $R^{1,2,3}$ или R^6 согласно настоящему изобретению без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Возможный синтез соединений общей формулы (I) описан на схеме 1. N-защищенная аминокарбоновая кислота общей формулы (IV) (где Pg является защитной группой) может селективно вступать в реакцию с анилином общей формулы (V), например, за счет добавления анилина (V) к смеси соединения (IV) и средства для сочетания (например, HATU) в апротонном растворителе (например, дихлорметане, DMF), а также с органическим основанием (например, триэтиламино) с получением соединения (VI). После этого защитная группа (Pg) может быть снята согласно известным способам (например, применительно к boc-группе снятие защитной группы заключается в добавлении сильной кислоты по типу HCl). Бензильные защитные группы удаляют посредством каталитического гидрирования посредством известных для специалиста в данной области способов с образованием соли амина, которая после удаления растворителя и добавления основания (например, диизопропилэтиламина) может дополнительно вступать в реакцию в том же реакторе с этилхлороксоацетатом при пониженной температуре в апротонном растворителе (например, дихлорметане) с

получением соединений типа (VIII). Сложноэфирную группу (VIII) затем подвергают гидролизу с помощью известных способов (например, добавления водного раствора основания). Из этого же реактора после понижения pH и удаления растворителя при пониженном давлении выделяют только что образованную кислоту. Кислотную функциональную группу превращают в амидную функциональную группу за счет применения средства для сочетания (например, HATU) в апротонном растворителе (например, дихлорметане, DMF), а также органического основания (например, триэтиламина) и аминов (IX) с получением соединений формулы (I). В качестве альтернативы, сложноэфирную функциональную группу в соединениях (VIII) можно преобразовать в амид посредством проведения реакции с амином (IX) в закрытом сосуде или необязательно в присутствии лития бис(триметилсилил)амида при 0°C в растворителе по типу THF.

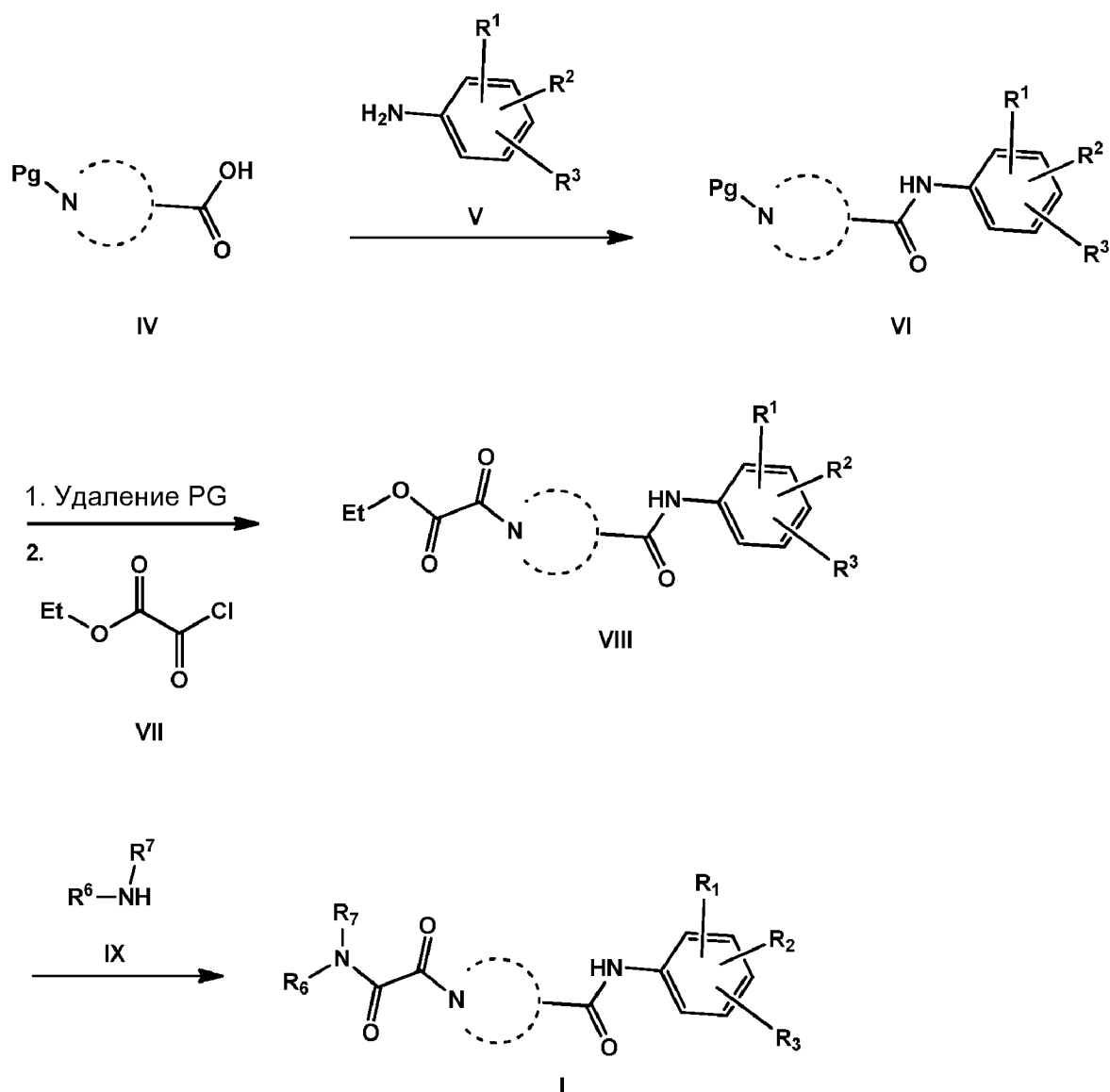


Схема 1

На схеме 2 представлен другой возможный синтез соединения общей формулы I. Соединение общей формулы X подвергают реакции с этилхлороксоацетатом с получением соединения общей формулы XI. После селективного гидролиза, например, в присутствии основания по типу NaOH при 0°C в MeOH, образуется соединение XII. Данное соединение можно присоединить к амину общей формулы IX в присутствии средства для сочетания (например, HATU) в апротонном растворителе (например, дихлорметане, DMF), а также к органическому основанию (например, триэтиламину). В качестве альтернативы, соединение XI можно напрямую преобразовать в

соединение общей формулы XIII путем проведения реакции с амином IX (например, в случае если IX соответствует изопропиламину, в EtOH при 60°C), что приводит в результате к селективному образованию соединения формулы XIII. Гидролиз сложноэфирной функциональной группы XIII дает в результате соединение общей формулы XIV, которое может быть связано с амином общей формулы V, например, под воздействием средства для сочетания (например, NATU) в апротонном растворителе (например, дихлорметане, DMF), а также с органическим основанием (например, триэтиламино) с образованием в результате соединения общей формулы I.

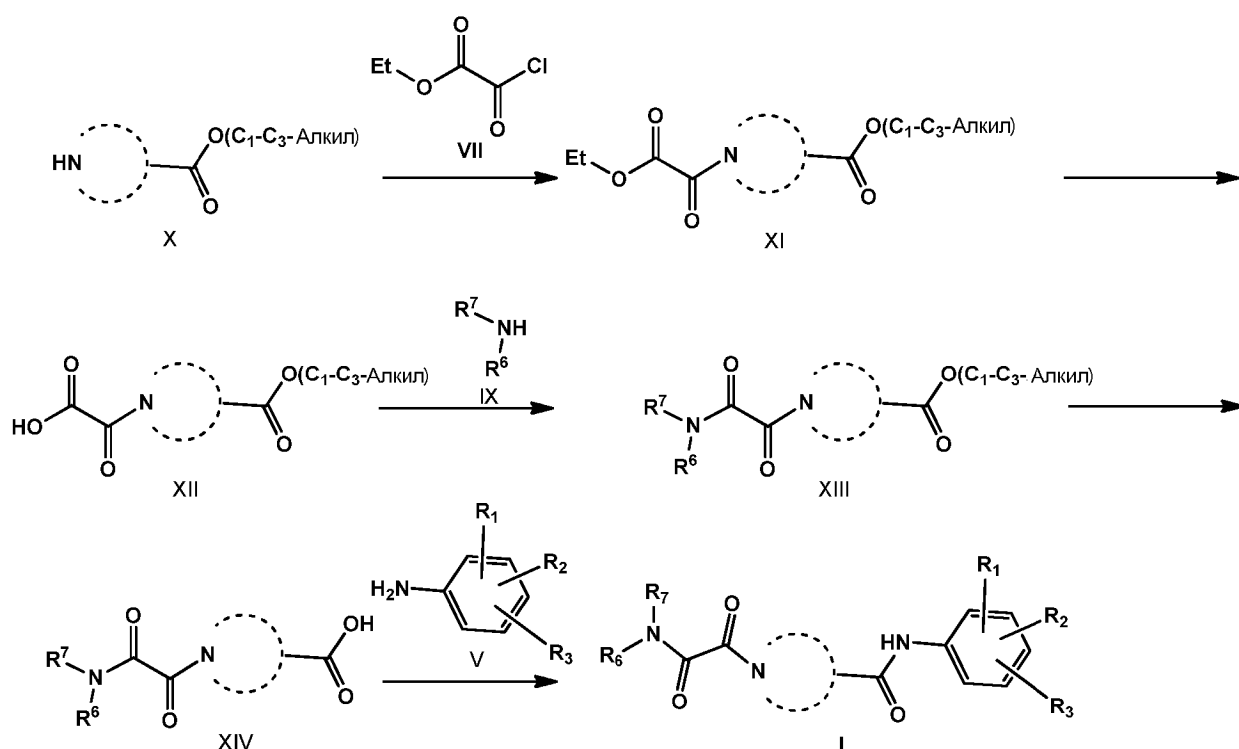


Схема 2

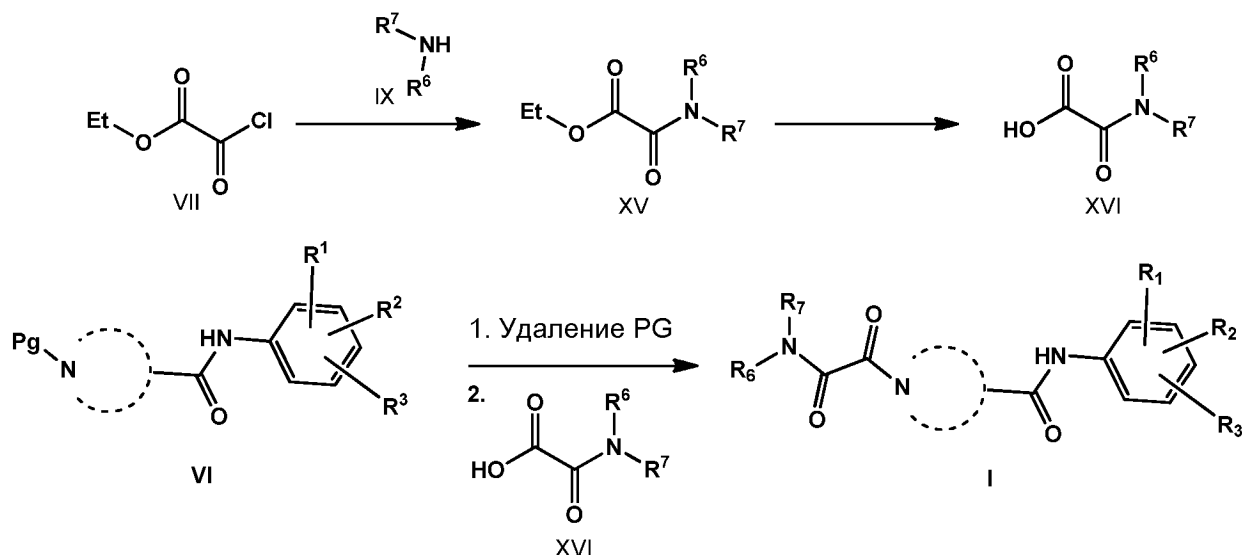


Схема 3

Реагент общей формулы XVI может быть образован, начиная с проведения реакции этилхлороксоацетата с амином общей формулы IX, с последующим гидролизом сложного эфира, как показано на схеме 3. Данный реагент XVI может быть связан с амином, например, полученным после снятия защитной группы VI, в присутствии средства для сочетания (например, HATU) в апротонном растворителе (например, дихлорметане, DMF), а также с органическим основанием (например, триэтиламином) с получением соединения общей формулы I.

Общая методика способов LCMS

Измерение в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, определенных в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (смотри приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. д.) для

получения ионов, дающих возможность определить номинальную моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, в таблице данных указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M-H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было способно к непосредственной ионизации, указан тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.п.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "RT" означает комнатную температуру, "BEH" означает мостиковый гибрид этилсилиоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния.

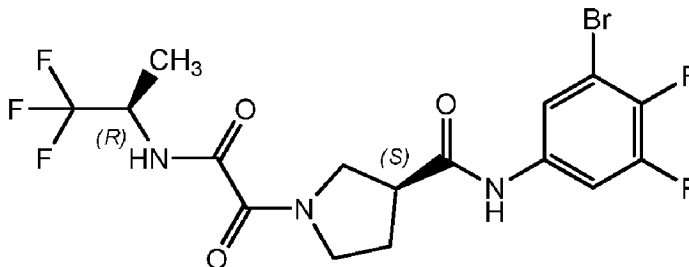
Способы LCMS

(поток выражен в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах). Применяли прибор Waters: Acquity® UPLC® – DAD и SQD.

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа
A	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 0,1% HCOOH + 5% CH ₃ OH в H ₂ O B: CH ₃ CN	От 95% А до 0% А за 2,5 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 55	3
B	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
C	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 55	3,5
D	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5

Синтез соединений

Соединение 1: (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Стадия 1. Синтез (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксамида. N-Вос-(3S)-1-пирролидин-3-карбоновую кислоту [CAS 140148-70-5] (1 г, 4,65 ммоль), 3-бром-4,5-дифторанилин (0,96 г, 4,65 ммоль) и HATU (2,12 г, 5,58 ммоль) добавляли к CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 13,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разделяли с помощью HCl (1 М, водн., 20 мл). Органический слой отделяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент гептан/этилацетат, с получением масла. Последующим снятием защитной группы Вос с помощью HCl (6 М в изопропанол, 15 ч. при комнатной температуре) получали (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорид, который применяли как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез (S)-этил-2-(3-((3-бром-4,5-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетата. Смесь (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида (1,8 г) и триэтиламина (1,47 мл, 10,54 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли по каплям этилхлороксоацетат (0,65 мл, 5,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при 0°C с последующим добавлением этилацетата (100 мл). Органический слой промывали (1 М HCl водн., NaHCO₃ водн. и соевым раствором), высушивали над

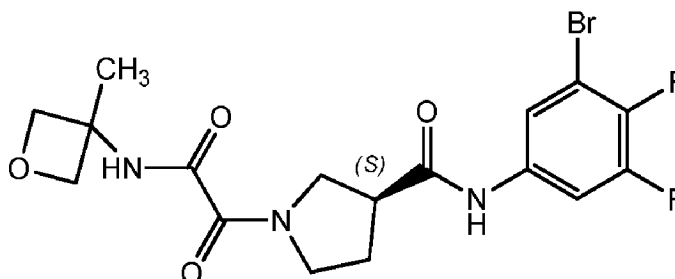
сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение применяли как есть без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 3. (S)-2-(3-((3-бром-4,5-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоуксусную кислоту получали после того, как подвергали гидролизу соответствующий этиловый сложный эфир, применяя гидроксид натрия в этаноле в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли HCl (1 М, водн.), чтобы довести pH смеси до приблизительно 2. Добавляли солевой раствор (30 мл) и смесь разделяли с помощью этилацетата (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, твердые вещества удаляли посредством фильтрации, а растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. Дополнительной очистки не проводили.

Стадия 4. Получение (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамида. Смесь (S)-2-(3-((3-бром-4,5-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты (450 мг), НАТУ (0,499 г, 1,31 ммоль), диизопропилэтиламина (463 мг, 3,58 ммоль), (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (135 мг, 1,19 ммоль) и DMF (8 мл) оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат (100 мл). Органический слой промывали 1 М HCl (водн.), бикарбонатом натрия (насыщ., водн.) и солевым раствором. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Vydac Denali C18 - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Требуемые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения 1 в виде белого твердого вещества. Способ **A**, Время удерживания = 1,63 минуты, масса/заряд = 470,0 (M-H)⁻, точная масса: 471,0, ¹H ЯМР (400 МГц,

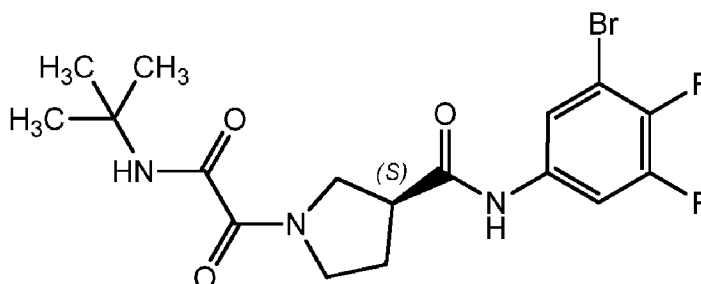
ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,30 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,97-2,31 (м, 2H), 3,10-3,27 (м, 1H), 3,39-3,96 (м, 4H), 4,51-4,75 (м, 1H), 7,57-7,80 (м, 2H), 9,26 (уш.с, 1H), 10,41 (уш.с, 1H)

Соединение 2: (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-(2-(3-метилокситан-3-ил)амино)-2-оксоацетил) пирролидин-3-карбоксамид.



Соединение 2 готовили согласно способу, описанному для соединения 1, за исключением того, что на стадии 4 использовали 3-метилокситан-3-амин вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ **A**, Время удерживания = 1,44 минуты, масса/заряд = 444,0 (M-H)⁻, точная масса: 445,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,46-1,57 (м, 6H), 1,92-2,32 (м, 4H), 3,08-3,24 (м, 2H), 3,43 (дт, $J=12,3, 7,5$ Гц, 1H), 3,49-3,61 (м, 2H), 3,62-3,77 (м, 2H), 3,78-3,90 (м, 2H), 3,99 (дд, $J=11,8, 7,6$ Гц, 1H), 4,25-4,37 (м, 4H), 4,58-4,70 (м, 4H), 7,55-7,86 (м, 4H), 9,18 (уш.с, 2H), 10,40 (уш.с, 2H), в виде смеси ротамеров.

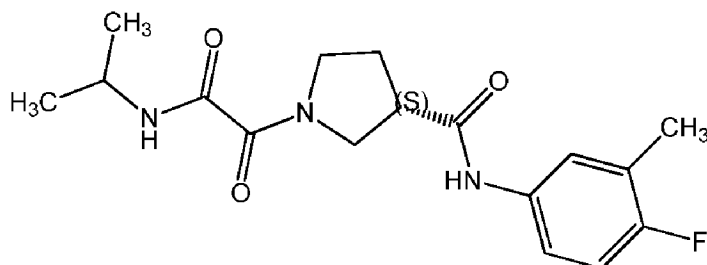
Соединение 3: (S)-N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил) пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 3 готовили согласно способу, описанному для соединения 1, за исключением того, что на стадии четыре использовали 2-метилпропан-2-амин вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ **A**, Время удерживания = 1,63 минуты, масса/заряд = 430,0 (M-H)⁻, Точная масса: 431,1. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,24-1,36 (м, 9H), 1,91-2,29 (м, 2H), 3,06-3,25 (м, 1H), 3,37-4,01 (м, 4H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,96-8,03 (м, 1H), 10,39 (уш.с, 1H).

Соединение 4: (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-{[(1-метилэтил)амино](оксо)ацетил}пирролидин-3-карбоксамид



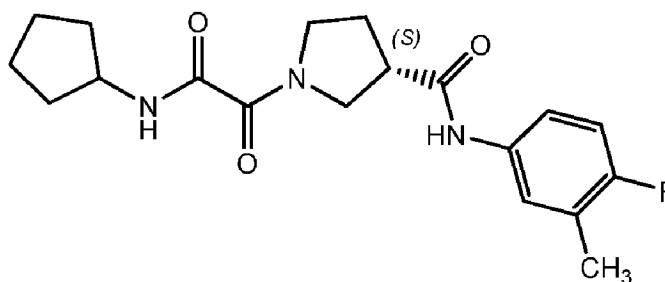
Стадия 1. Получение (S)-трет-бутил-3-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. N-Вос-(3S)-1-пирролидин-3-карбоновую кислоту CAS [140148-70-5] (20 г, 92,9 ммоль), 4-фтор-3-метиланилин (11,63 г, 92,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (48 мл, 279 ммоль) добавляли к CH_2Cl_2 (300 мл) при комнатной температуре. HATU (42,4 г, 111,5 ммоль) добавляли небольшими порциями и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь разделяли с помощью HCl (1 М, водн., 20 мл). Органический слой отделяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент гептан/этилацетат, с получением масла. Последующим снятием защитной группы Вос с помощью HCl (6 М в изопропанол, 15 ч. при комнатной температуре) получали (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксамид гидрохлорид, который применяли как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение (S)-этил-2-(3-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетата. Смесь (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксамид гидрохлорида (0,5 г) и триэтиламина (587 мг, 5,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли по каплям этилхлороксоацетат (290 мг, 2,13 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали в течение одного часа и 20 минут при 0°C с последующим добавлением этилацетата. Органический слой промывали (1 М HCl, водн., NaHCO₃, водн., и соевым раствором), высушивали над сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

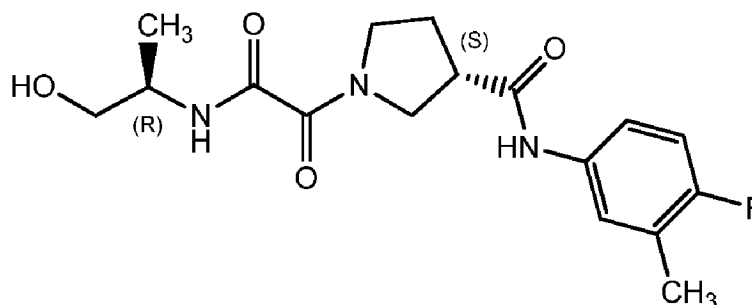
Стадия 3. Получение (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-{[(1-метилэтил)амино](оксо)ацетил}пирролидин-3-карбоксамид. (S)-этил-2-(3-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетат (300 мг) растворяли в этаноле (8 мл) и к ним добавляли изопропиламин (211 мг, 3,58 ммоль) в виде раствора в этаноле (2 мл). Через 3 часа добавляли изопропиламин (1 мл, 11,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 3 дней. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Vydac Denali C18 – 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 4 в виде белого твердого вещества. Способ **A**, Время удерживания = 1,35 минуты, масса/заряд = 336,4 (M+N)⁺, точная масса: 335,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,02-1,16 (м, 12H), 1,93-2,20 (м, 4H), 2,18-2,22 (м, 6H), 3,04-3,24 (м, 2H), 3,40 (дт, J=12,1, 7,7 Гц, 1H), 3,48-3,60 (м, 2H), 3,60-3,72 (м, 2H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,85-4,01 (м, 3H), 6,97-7,14 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 2H), 7,46-7,61 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), в виде смеси ротамеров. Дифференциальная сканирующая калориметрия (от 30 до 300°C при 10°C/мин.), пик: 137,99°C.

Соединение 5: (S)-1-(2-(циклопентиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксамид.



Соединение 5 готовили согласно способу, описанному для соединения 4, за исключением того, что на стадии 3 использовали циклопентиламин (10 экв.) вместо изопропиламина, и продолжительность реакции при комнатной температуре составляла два дня вместо трех. Способ **A**, Время удерживания = 1,49 минуты, масса/заряд = 362,1 (M+H)⁺, точная масса: 361,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,37-1,56 (м, 7H), 1,57-1,72 (м, 4H), 1,75-1,89 (м, 4H), 1,96-2,20 (м, 5H), 2,18-2,23 (м, 6H), 3,03-3,25 (м, 2H), 3,34-3,45 (м, 1H), 3,48-3,59 (м, 2H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,71-3,83 (м, 2H), 3,87-3,97 (м, 1H), 3,97-4,11 (м, 2H), 6,99-7,13 (м, 2H), 7,38 (дд, *J*=8,1, 3,7 Гц, 2H), 7,47-7,59 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), в виде смеси ротамеров. Дифференциальная сканирующая калориметрия (от 30 до 300°C при 10°C/мин.), пик: 163,50°C.

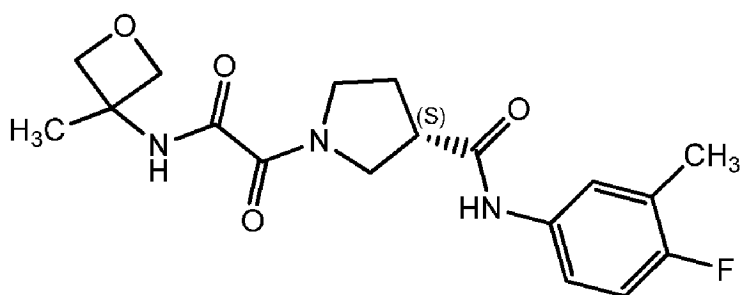
Соединение 6: (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(2-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 6 готовили согласно способу, описанному для соединения 4, за исключением того, что на стадии 3 использовали (R)-2-аминопропанол (10 экв.) вместо изопропиламина, и продолжительность реакции при комнатной температуре составляла два дня вместо трех. Способ **A**, Время удерживания = 1,14 минуты,

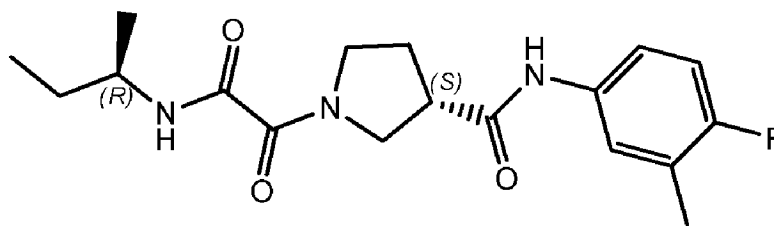
масса/заряд = 352,0 (M+H)⁺, точная масса: 351,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,93-2,15 (м, 3H), 2,18-2,22 (м, 6H), 3,07-3,18 (м, 3H), 3,26-3,30 (м, 1H), 3,32-3,46 (м, 4H), 3,49-3,61 (м, 2H), 3,61-3,75 (м, 2H), 3,76-3,90 (м, 4H), 3,99 (дд, J=11,7, 7,7 Гц, 1H), 4,67-4,80 (м, 2H), 7,00-7,11 (м, 2H), 7,31-7,45 (м, 2H), 7,46-7,58 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 7: (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-{[(3-метилокситан-3-ил)амино](оксо)ацетил}пирролидин-3-карбоксамид



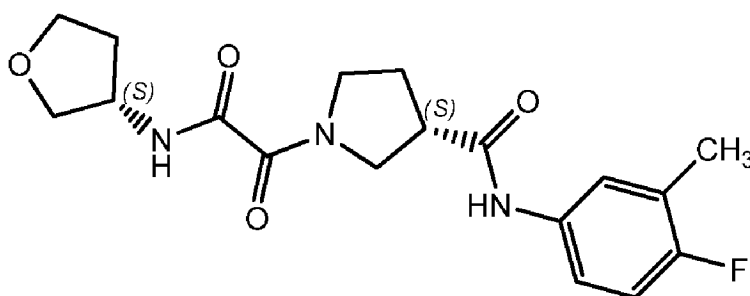
Соединение 7 готовили согласно способу, описанному для соединения 4, за исключением того, что на стадии 3 использовали 3-метилокситан-3-амин (2 экв.) вместо изопропиламина. Реакцию проводили при 50°C в течение 1 недели, а не при комнатной температуре в течение трех дней, как описано для соединения 4. Способ В, Время удерживания = 0,73 минуты, масса/заряд = 364,4 (M+H)⁺, точная масса: 363,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,49-1,56 (м, 6H), 1,93-2,22 (м, 5H), 2,19-2,21 (м, 6H), 3,07-3,25 (м, 2H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 2H), 3,62-3,75 (м, 2H), 3,76-3,89 (м, 2H), 3,98 (дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,27-4,35 (м, 4H), 4,60-4,70 (м, 4H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 9,20 (уш.с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,10 (уш.с, 1H), 10,12 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 8: (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[[[(1R)-1-метилпропил]амино](оксо)ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 8 готовили согласно способу, описанному для соединения 4, за исключением того, что на стадии 3 использовали (R)-бутан-2-амин (2 экв.) вместо изопропиламина. Продолжительность реакции при комнатной температуре составляла 18 часов вместо трех дней, как описано для соединения 4. Способ В, Время удерживания = 0,87 минуты, масса/заряд = 348,2 (M-H)⁻, точная масса: 349,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,77-0,87 (м, 6H), 1,05-1,10 (м, 6H), 1,37-1,55 (м, 4H), 1,93-2,27 (м, 4H), 2,19-2,22 (м, 6H), 3,07-3,26 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 1H), 3,49-3,60 (м, 2H), 3,62-3,86 (м, 6H), 3,96 (дд, J=11,7, 7,7 Гц, 1H), 7,02-7,11 (м, 2H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,49-7,56 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

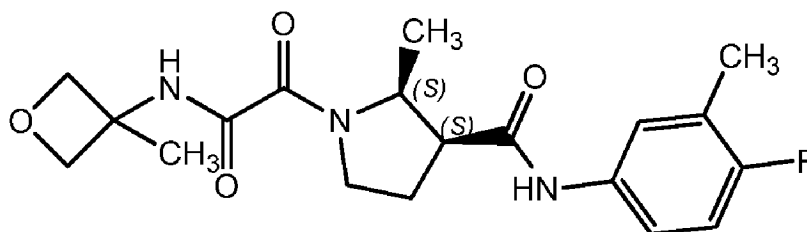
Соединение 9: (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-{оксо[(3S)-тетрагидрофуран-3-иламино]ацетил}пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 9 готовили согласно способу, описанному для соединения 4, за исключением того, что на стадии 3 использовали (S)-тетрагидрофуран-3-амин (2 экв.) вместо изопропиламина. Реакцию проводили при 50°C в течение 2,5 дня, а не при комнатной температуре в течение трех дней, как описано для соединения 4. Способ В, Время удерживания = 0,72 минуты, масса/заряд = 364,1 (M+H)⁺, точная масса: 363,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн

1,80-1,91 (м, 2H), 1,96-2,26 (м, 6H), 2,19-2,21 (м, 6H), 3,07-3,23 (м, 2H), 3,36-3,45 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 4H), 3,61-3,73 (м, 4H), 3,74-3,85 (м, 6H), 3,93 (дд, $J=11,4$, 7,7 Гц, 1H), 4,20-4,35 (м, 2H), 7,01-7,12 (м, 2H), 7,33-7,45 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 10: (2*S*, 3*S*)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1-{[(3-метилокситан-3-ил)амино](оксо)ацетил}пирролидин-3-карбоксамид



Стадия 1. Получение (S)-метил-2-метил-1-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата. Указанное в заголовке соединение получали согласно способам, приведенным в Tetrahedron Letters, том 33, № 30, стр. 4311-4312, 1992, и ссылках, упомянутых там.

Стадия 2. Получение (2*S*, 3*S*)-метил-2-метил-1-((*S*)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилата. К раствору (*S*)-метил-2-метил-1-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (5,92 г, 24,1 ммоль) в ацетонитриле (190 мл) добавляли уксусную кислоту (2,07 мл, 36,2 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,67 г, 36,17 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт повторно растворяли в CH₂Cl₂ и добавляли Na₂CO₃ (насыщ, водн.). Смесь энергично перемешивали. Органический слой удаляли, промывали водой, затем высушивали над сульфатом магния. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент гептан/этилацетат (от 100/0 до 70/30). Лучшие

фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении. Масло растирали в гептане с получением белого твердого вещества (2S, 3S)-метил-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилата. Способ **С**, Время удерживания = 1,75 минуты, масса/заряд = 248,4 (M+H)⁺, точная масса: 247,2. ¹H ЯМР (хлороформ-d) соответствует данным, описанным в Tetrahedron Letters, том 33, № 30, стр. 4311-4312, 1992.

Стадия 3. Получение (2S,3S)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилата лития. (2S,3S)-метил-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилат (100 мг, 0,40 ммоль) растворяли в THF (1,2 мл). К нему добавляли гидроксид лития (14 мг, 0,61 ммоль) в дистиллированной воде (200 мкл) и метанол (50 мкл), и смесь становилась прозрачной. Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 4. Получение (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксамида. 4-Фтор-3-метиланилин (253 мг, 2,02 ммоль) добавляли к смеси (2S,3S)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилата лития (472 мг), НАТУ (1,15 г, 3,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,7 мл, 4,04 ммоль) в CH₂Cl₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разводили в CH₂Cl₂ и воде, органический слой удаляли, высушивали над MgSO₄ и твердые вещества удаляли посредством фильтрации. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, применяя градиент гептан/этилацетат (от 100/0 до 70/30). Лучшие фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксамида. Способ **С**, Время удерживания = 1,87 минуты, масса/заряд = 341,2 (M+H)⁺, точная масса: 340,2. ¹H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,26 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,36 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,82-1,97 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 1H), 2,26 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,56-2,73 (м, 2H), 2,76-2,88 (м, 1H),

2,88-2,99 (м, 1H), 4,08-4,25 (м, 1H), 6,85-6,98 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 7H), 9,52 (уш.с, 1H)

Стадия 5. Получение (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метилпирролидин-3-карбоксамида. К раствору, содержащему (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил) пирролидин-3-карбоксамид (395 мг, 1,16 ммоль) в метаноле (20 мл), добавляли 10% Pd/C (123 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 24 часов. Водород удаляли, реакционную смесь фильтровали через декалит и остаток концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 6. Получение 2-((2S,3S)-3-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоацетата этила. Этилоксалилхлорид (0,23 мл, 2,06 ммоль) добавляли по каплям к раствору (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метилпирролидин-3-карбоксамида (244 мг, 1,03 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,71 мл, 4,12 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. HCl (0,5 М, водн.) добавляли к реакционной смеси. Органический слой удаляли, промывали NaHCO₃ (водн., насыщ.) и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент гептан/этилацетат (от 100/0 до 30/70), с получением указанного в заголовке соединения в виде масла, которое высушивали под действием вакуума при 50°C в течение 2 часов и применяли без дополнительной очистки.

Стадия 7. Получение 2-((2S,3S)-3-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты. К раствору 2-((2S,3S)-3-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоацетата (204 мг, 0,61 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли по каплям NaOH (1 М водн., 1,82 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

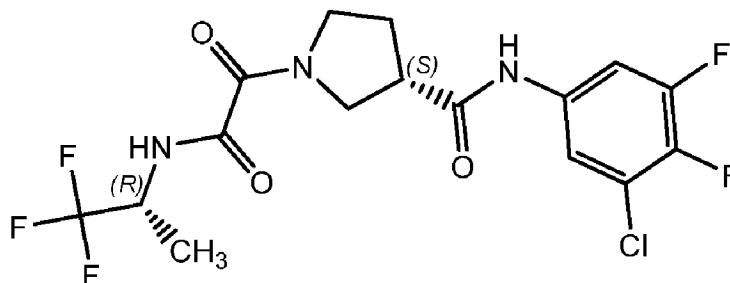
температуре в течение 2 часов, затем разводили в CH_2Cl_2 и воде. Слои разделяли и водный слой подкисляли HCl (1 М водн.), кислоту осаждали и повторно растворяли в CH_2Cl_2 . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Способ **С**, Время удерживания = 1,02 минуты, масса/заряд = 307,0 $(\text{M-H})^-$, точная масса: 308,1.

Стадия 8. Получение (2S,3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1-{[(3-метилокситан-3-ил)амино]оксо}ацетил}пирролидин-3-карбоксамида. К раствору 2-((2S,3S)-3-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты (128 мг, 0,42 ммоль), HATU (236,79 мг, 1,5 экв.) и DIPEA (145 мкл, 2 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 3-метилокситан-3-амин (36 мг, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли CH_2Cl_2 и HCl (1 М, водн.). Слои разделяли и органический слой промывали NaHCO_3 (насыщ., водн.) и соевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP X-Bridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Лучшие фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 10.

Способ **С**, Время удерживания = 1,46 минуты, масса/заряд = 376,0 $(\text{M-H})^-$, точная масса: 377,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 0,99-1,05 (м, 6H), 1,53 (м, $J=4,2$ Гц, 6H), 1,86-2,05 (м, 2H), 2,18-2,23 (м, 6H), 2,25-2,36 (м, 2H), 3,02-3,23 (м, 2H), 3,38-3,70 (м, 3H), 3,83-3,95 (м, 1H), 4,27-4,35 (м, 4H), 4,46-4,57 (м, 1H), 4,60-4,66 (м, 4H), 4,81-4,94 (м, 1H), 6,99-7,12 (м, 2H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H), 9,17 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), в качестве смеси

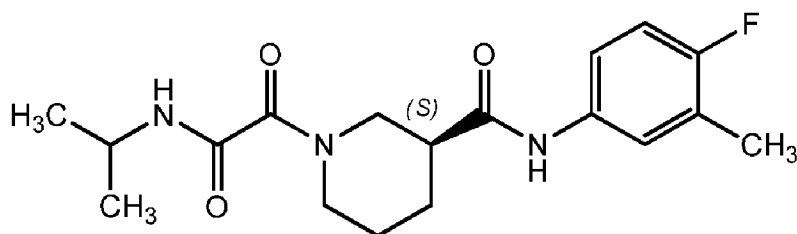
ротамеров 1/1.

Соединение 11: (S)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 11 готовили согласно способу, описанному для соединения 1 на первой стадии, за исключением того, что использовали 3-хлор-4,5-дифторанилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина. Реакцию сочетания с получением указанного в заголовке соединения проводили согласно процедуре, описанной для соединения 13 на второй стадии, за исключением того, что использовали (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо 1-(трифторметил)-циклопропанамина. Способ В, Время удерживания = 1,02 минуты, масса/заряд = 426,1 (М-Н)⁻, точная масса: 427,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,30 (д, J=7,0 Гц, 3H) 1,98-2,28 (м, 2H) 3,07-3,27 (м, 1H) 3,41-4,04 (м, 4H) 4,54-4,75 (м, 1H) 7,46-7,72 (м, 2H) 9,17-9,33 (м, 1H) 10,43 (м, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 12: (3S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-{[(1-метилэтил)амино](оксо)ацетил}пиперидин-3-карбоксамид



Стадия 1. Получение (S)-трет-бутил-3-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. Смесь (S)-1-вос-пиперидин-3-карбоновой кислоты CAS [88495-54-9] (9 г, 39,3 ммоль), 4-фтор-3-метиланилин (4,91 г, 39,3 ммоль) и CH₂Cl₂ (90

мл) охлаждали до 0°C с последующим добавлением диизопропилэтиламина (20,5 мл, 117,8 ммоль) и НАТУ (17,9 г, 47,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов с последующим добавлением лимонной кислоты (насыщ., водн., 100 мл), NaHCO_3 (насыщ., водн., 100 мл) и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали, применяя градиент петролейный эфир/этилацетат (от 100/1 до 3/1). Лучшие фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ч/млн 1,26-1,37 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,59 (кв.д, $J=12,1$, 3,4 Гц, 1H), 1,69 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,91 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,19 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,40 (тт, $J=11,0$, 3,7 Гц, 1H), 2,75 (т, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,97 (уш.с, 1H), 3,86 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 4,03 (уш.с, 1H), 7,05 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,51 (дд, $J=7,0$, 2,3 Гц, 1H), 9,97 (с, 1H)

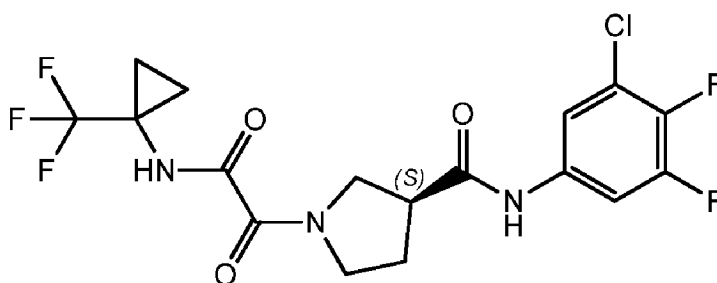
Последующее снятие защитной бос-группы было возможным за счет добавления CH_2Cl_2 (100 мл) и HCl (100 мл, в диоксане) при комнатной температуре в течение 24 часов с получением промежуточного продукта (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пиперидин-3-карбоксамида гидрохлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ч/млн 1,49-1,87 (м, 3H), 1,95-2,08 (м, 1H), 2,19 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 2,80-2,93 (м, 2H), 3,00 (кв., $J=10,4$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,29 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,52 (дд, $J=7,0$, 2,3 Гц, 1H), 8,90 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 9,12 (м, $J=9,5$ Гц, 1H), 10,31 (с, 1H)

Стадия 2. При получении соединения 12 придерживались аналогичных процедур, как в синтезе соединения 4 на стадии 2, за исключением того, что в реакции с этилхлороксоацетатом использовали (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пиперидин-3-карбоксамида гидрохлорид вместо (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида. Затем, как на последующей стадии три в способе, описанном для соединения 4, применяли изопропиламин в закрытом сосуде с получением соединения 12. Способ С, Время

удерживания = 1,47 минуты, масса/заряд = 350,2 (M+H)⁺, точная масса: 349,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,03-1,12 (м, 12H) 1,30-1,52 (м, 2H) 1,60-1,71 (м, 2H) 1,71-1,81 (м, 2H) 1,92-2,09 (м, 2H) 2,17-2,21 (м, 6H) 2,38-2,46 (м, 1H) 2,53-2,58 (м, 1H) 2,69-2,81 (м, 2H) 3,03 (т, J=11,5 Гц, 1H) 3,26 (дд, J=13,3, 10,5 Гц, 1H) 3,68 (д, J=13,3 Гц, 1H) 3,77 (д, J=13,3 Гц, 1H) 3,83-3,96 (м, 2H) 4,18 (д, J=12,9 Гц, 1H) 4,36 (д, J=12,9 Гц, 1H) 7,02-7,09 (м, 2H) 7,33-7,44 (м, 2H) 7,50 (д, J=6,9 Гц, 2H) 8,47-8,58 (м, 2H) 9,96 (с, 2H), смесь ротамеров.

Соединение 13: (S)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамида

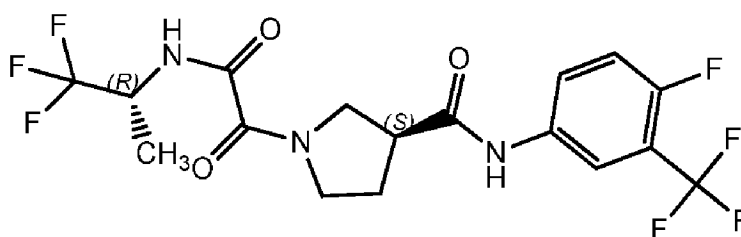


Стадия 1. Получение (S)-трет-бутил-3-((3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. Указанное в заголовке соединение получали согласно процедуре синтеза соединения 1 на стадии 1, за исключением того, что использовали 3-хлор-4,5-дифторанилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина. Затем приступали к снятию защитной бос-группы и реакции с этилхлороксоацетатом согласно описанным способам.

Стадия 2. Получение (S)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамида. Раствор (S)-2-(3-((3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты (0,33 г, 0,99 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до 5°C. Затем диизопропилэтиламин (0,513 мл, 2,98 ммоль) и 1-(трифторметил)-циклопропанамин (0,092 мл, 0,992 ммоль) добавляли и перемешивали при 5°C. Раствор HATU (0,414 г, 1,091 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли по каплям при 5°C. Раствор перемешивали при 5°C в

течение 1 ч. Реакцию гасили водой и нейтрализовали HCl (1 М, водн.), добавляли солевой раствор (15 мл) и соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой удаляли, высушивали над $MgSO_4$, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в CH_3CN при нагревании и охлаждали до температуры окружающей среды. Осадок удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния, применяя градиент гептан/этилацетат (от 30/70 до 0/100). Требуемые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 13 в виде белого твердого вещества. Способ В, Время удерживания = 1,02 минуты, масса/заряд = 438,1 (М-Н)⁺, точная масса: 439,1. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 1,04-1,13 (м, 2H) 1,22-1,31 (м, 2H) 1,97-2,27 (м, 2H) 3,09-3,24 (м, 1H) 3,36-4,00 (м, 4H) 7,49-7,72 (м, 2H) 9,44 (с, 1H) 10,43 (уш.с, 1H), в виде смеси ротамеров.

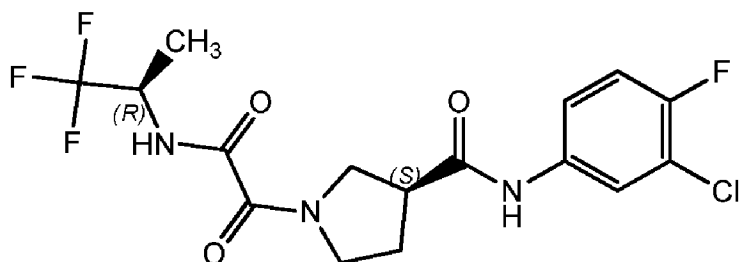
Соединение 14: (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-(2-оксо-2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 14 готовили согласно способу, описанному для соединения 1, за исключением того, что на стадии 1 использовали 4-фтор-3-(трифторметил)анилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина. Реакцию сочетания с получением указанного в заголовке соединения проводили согласно процедуре, описанной для соединения 13 на второй стадии, за исключением того, что использовали (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо 1-(трифторметил)-циклопропанамина. Способ В, Время удерживания = 1,01 минуты, масса/заряд = 442,1

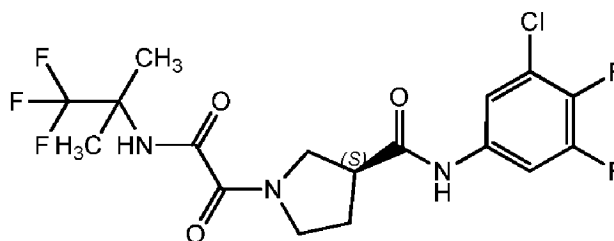
(M-H), точная масса: 443,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,30 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,87-2,37 (м, 2H), 3,13-3,27 (м, 1H), 3,37-3,98 (м, 4H), 4,34-4,77 (м, 1H), 7,41-7,55 (м, 1H), 7,76-7,90 (м, 1H), 8,01-8,25 (м, 1H), 9,27 (уш.с, 1H), 10,50 (уш.с, 1H)

Соединение 15: (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-оксо-2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамид



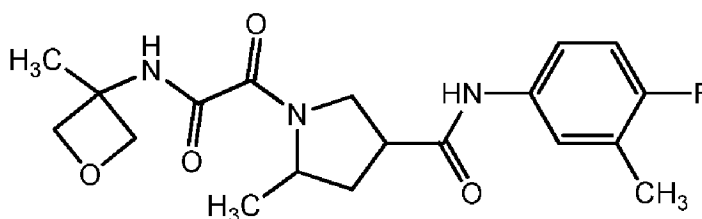
Соединение 15 готовили согласно способам, описанным для синтеза соединения 1, за исключением того, что на первой стадии применяли 3-хлор-4-фторанилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина. Реакцию сочетания с получением указанного в заголовке соединения проводили согласно процедуре, описанной для соединения 13 на второй стадии, за исключением того, что использовали (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо 1-(трифторметил)-циклопропанамина. Способ В, Время удерживания = 0,96 минуты, масса/заряд = 408,1 (M-H)⁻, точная масса: 409,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,30 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,91-2,30 (м, 2H), 3,10-3,27 (м, 1H), 3,38-4,02 (м, 4H), 4,52-4,71 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,86-7,99 (м, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 10,34 (уш.с, 1H), смесь ротамеров.

Соединение 16: (S)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 16 получали согласно способу получения соединения 13, за исключением того, что на второй стадии использовали 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин вместо 1-(трифторметил)-циклопропанамина. Способ **В**, Время удерживания = 1,08 минуты, масса/заряд = 440,1 (М-Н)⁺, точная масса: 441,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,54 (с, 6H) 1,98-2,31 (м, 2H) 3,06-3,28 (м, 1H) 3,40-3,97 (м, 4H) 7,50-7,80 (м, 2H) 8,56 (м, 1H) 10,44 (уш.с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Синтез соединения 17: N-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метил-1-(2-((3-метилокситан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)пирролидин-3-карбоксамид



Стадия 1. Получение 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты. Указанное в заголовке соединение получали в виде смеси диастереомеров согласно способам, найденным в WO2010059658 (стр. 211), начиная с метил-2-хлор-5-метил-1Н-пиррол-3-карбоксилата, как описано в Foley, L., Tetrahedron Letters 1994, том 35, стр. 5989.

Стадия 2. Получение трет-бутил-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата. 4-Фтор-3-метиланилин (1,09 г, 8,72 ммоль) добавляли к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (2 г, 8,72 ммоль), DIPEA (4,33 мл, 26,17 ммоль) и HATU (4,98 г, 14,09

ммоля) в CH_2Cl_2 (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем разделяли с помощью воды. Органический слой удаляли, высушивали над MgSO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. Способ **С**, Время удерживания = 1,96 минуты, масса/заряд = 335,0 $(\text{M-H})^-$, и 1,98 минуты, масса/заряд = 335,1 $(\text{M-H})^-$ точная масса: 336,2.

Стадия 3. Получение этил-2-(4-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоацетата. К раствору трет-бутил-4-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата в CH_2Cl_2 в атмосфере азота добавляли по каплям TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт повторно растворяли в CH_2Cl_2 и NaOH (1 М, водн.). Смесь энергично перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. К этому маслу добавляли безводный CH_2Cl_2 (50 мл) и триэтиламин (1,09 г, 7,83 ммоль). К полученному раствору добавляли по каплям этилоксалилхлорид (0,44 мл, 3,92 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли HCl (0,5 М водн.). Органический слой удаляли, высушивали над MgSO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали с получением масла, высушивали под действием вакуума при 50°C в течение 4 часов и применяли без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение 2-(4-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты. Сложноэфирный гидролиз этил-2-(4-((4-фтор-3-метилфенил) карбамоил)-2-метилпирролидин-1-ил)-2-оксоацетата осуществляли согласно способу, описанному для соединения 10 на стадии 7.

Стадия 5. Получение N-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метил-1-(2-((3-метилокситан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)пирролидин-3-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение получали согласно процедуре синтеза соединения 10 на стадии 8. Изомеры выделяли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Whelk-O (R, R) 20×250 мм), подвижная фаза: CO₂, EtOH/iPrOH (50/50) с 0,2% iPrNH₂). Требуемые фракции собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединений 17a (119 мг), 17b (116 мг), 17c (78 мг), и 17d (94 мг), названных в порядке элюирования.

Соединение	LC-MS Способ, Время удерживания (минуты)	масса/заряд (M+H) ⁺	Конфигурация
17a	C, 1,39	378,2	(3R,5S) или (3S,5R)
17b	C, 1,39	378,2	(3R,5S) или (3S,5R)
17c	C, 1,37	378,2	(3S,5S) или (3R,5R)
17d	C, 1,37	378,2	(3S,5S) или (3R,5R)

Соединение 17a: ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,21 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,75 (ддд, J=12,7, 10,1, 8,1 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J=13,0, 7,5, 5,6 Гц, 1H), 2,19-2,22 (м, 6H), 2,41 (дт, J=12,6, 7,5 Гц, 1H), 2,46-2,53 (м, 1H), 3,01-3,12 (м, 2H), 3,52 (дд, J=12,2, 7,9 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=11,4, 9,8 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=12,2, 8,1 Гц, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,09 (дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 4,29-4,35 (м, 4H), 4,37-4,48 (м, 1H), 4,62-4,67 (м, 4H), 7,05-7,09 (м, 2H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,49-7,53 (м, 2H), 9,19 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 17b: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,49-1,56 (м, 6H), 1,75 (ддд, J=12,7, 10,0, 8,0 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J=13,0, 7,4, 5,8 Гц,

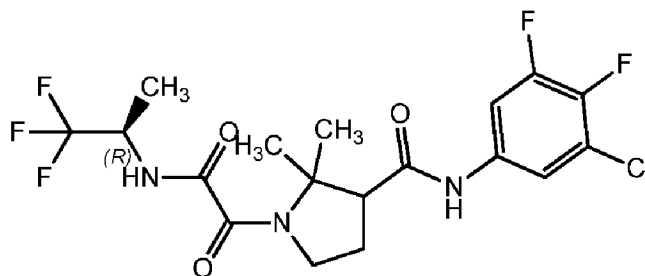
1H), 2,17-2,23 (м, 6H), 2,41 (дт, $J=12,7$, 7,5 Гц, 1H), 2,45-2,54 (м, 1H), 2,96-3,13 (м, 2H), 3,52 (дд, $J=12,1$, 7,9 Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=11,4$, 9,8 Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=12,2$, 8,0 Гц, 1H), 3,98-4,15 (м, 2H), 4,27-4,36 (м, 4H), 4,37-4,49 (м, 1H), 4,59-4,70 (м, 4H), 7,07 (т, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,34-7,44 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 2H), 9,18 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 10,03 (уш.с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 17с: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,13-1,27 (м, 6H), 1,51 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,86 (ддд, $J=12,3$, 6,8, 2,9 Гц, 1H), 1,98 (дд, $J=12,0$, 6,9 Гц, 1H), 2,07-2,17 (м, 2H), 2,18-2,23 (м, 6H), 3,26-3,31 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,84 (дд, $J=11,7$, 7,9 Гц, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 4,17-4,26 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 4H), 4,54-4,62 (м, 1H), 4,61-4,66 (м, 4H), 7,01-7,12 (м, 2H), 7,32-7,43 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 2H), 9,17 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,07 (с, 1H)

в виде смеси ротамеров.

Соединение 17d: ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,20 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,21 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,86 (ддд, $J=12,3$, 6,8, 2,9 Гц, 1H), 1,98 (дд, $J=12,1$, 6,8 Гц, 1H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,18-2,23 (м, 6H), 3,28-3,32 (м, 2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 3,84 (дд, $J=11,6$, 7,9 Гц, 1H), 3,97 (дд, $J=11,7$, 7,8 Гц, 1H), 4,18-4,26 (м, 1H), 4,28-4,35 (м, 4H), 4,56-4,61 (м, 1H), 4,62-4,67 (м, 4H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 2H), 9,19 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), в виде смеси ротамеров.

Соединение 18: N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2,2-диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] амино] ацетил] пирролидин-3-карбоксамид



Смесь диэтилфумарата (19,05 мл/113,848 ммоль) и 2-нитропропана (10,2 мл/113,8 ммоль) обрабатывали KF/основным оксидом алюминия (20 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного диэтил-2-(1-метил-1-нитро-этил)бутандиоата (20 г), который применяли как есть.

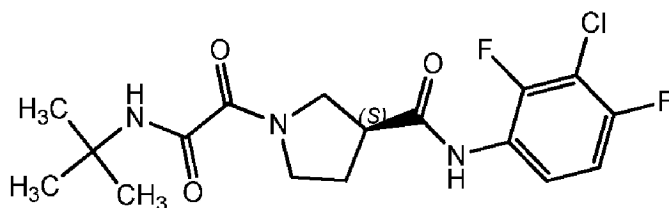
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,10-1,22 (м, 6H) 1,54 (с, 3H) 1,58 (с, 3H) 2,55-2,76 (м, 2H) 3,52 (дд, $J=11,00$, 3,96 Гц, 1H) 3,99-4,13 (м, 4H). К раствору неочищенного диэтил-2-(1-метил-1-нитро-этил)бутандиоата (2200 мг, 8,42 ммоль), триэтиламина (1,17 мл/8,42 ммоль) и этанола (100 мл) добавляли Pd/C (10%) (448,04 мг/0,421 ммоль) под потоком азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды до тех пор, пока абсорбировалось 3 эквивалента водорода. Катализатор удаляли посредством фильтрации через декалит и фильтрат выпаривали с получением этил-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-3-карбоксилата (1,05 г) в виде твердого вещества, которое применяли как есть. Смесь этил-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-3-карбоксилата (750 мг/4,05 ммоль) и реагента Лавессона (983 мг/2,43 ммоль) в толуоле на молекулярных ситах (15 мл) нагревали до 70°C в течение 1 часа, охлаждали и концентрировали *in vacuo* с получением твердого остатка. Неочищенный продукт очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0), с получением этил-2,2-диметил-5-тиоксо-пирролидин-3-карбоксилата (432 мг) в виде светло-желтого порошка, который применяли как есть. Способ В, Время удерживания = 0,66 минуты, масса/заряд = 202,1 (M+N) $^+$, точная масса: 201,1. Этил-2,2-диметил-5-тиоксо-пирролидин-3-карбоксилат (100 мг, 0,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл). К нему добавляли этанол (2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через слой дикалита, прополаскивали этанолом и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного этил-2,2-диметилпирролидин-3-карбоксилата (50 мг) в виде бежевого порошка, который применяли как есть.

Этилоксалилхлорид (65,35 мкл/0,58 ммоль) добавляли по каплям к раствору неочищенного этил-2,2-диметилпирролидин-3-карбоксилата (50 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,25 мл/1,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Насыщенный водный NaHCO_3 (5 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли к реакционной смеси и слои разделяли. Органический слой высушивали на MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* с получением этил-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2,2-диметил-пирролидин-3-карбоксилата (80 мг) в виде прозрачного бесцветного масла, которое применяли как есть. Этил-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2,2-диметил-пирролидин-3-карбоксилат (80 мг, 0,29 ммоль) растворяли в этаноле (1 мл/17,13 ммоль) и охлаждали в ванне со льдом. Добавляли NaOH (0,59 мл/1 М/0,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут, при этом продолжали охлаждение. HCl (0,59 мл, 1 М, 0,59 ммоль) добавляли по каплям при охлаждении. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между водой и Me-TNF. Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(3-этоксикарбонил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-2-оксо-уксусной кислоты (70 мг) в виде масла, которое применяли как есть. Раствор 2-(3-этоксикарбонил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-2-оксо-уксусной кислоты (70 мг, 0,29 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до 5°C в ванне с ледяной водой. Затем добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,75 г/мл, 0,86 ммоль) и (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (39,05 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали. Раствор NATU (120,36 мг, 0,32 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли по каплям, при этом охлаждение продолжали. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при охлаждении. Реакцию гасили водой и нейтрализовали 1 н. раствором HCl. Добавляли солевой раствор (10 мл) и соединение экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Полученное очищали с

помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом от гептана до EtOAc (100/0-0/100). Требуемые фракции собирали и выпаривали досуха с получением этил-2,2-диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксилата (70 мг) в виде белого твердого вещества, которое применяли как есть. Этил-2,2-диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксилат (70 мг, 0,21 ммоль) растворяли в THF (5 мл). К нему добавляли LiOH (17,7 мг, 0,74 ммоль) в воде (5 мл). Добавляли MeOH (0,2 мл) для растворения всех реагентов. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали *in vacuo*, пока не осталась только вода. Далее добавляли HCl (0,74 мл, 1 М, 0,74 ммоль) и экстрагировали, применяя Me-THF (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2-диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (45 мг) в виде белого порошка, который применяли как есть. 2,2-Диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоновую кислоту (45 мг, 0,15 ммоль), 3-хлор-4,5-дифтор-анилин (58,02 мг, 0,29 ммоль), NATU (110,3 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,75 г/мл, 0,73 ммоль) растворяли в DMF (0,34 мл, 4,34 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли в избытке DIPEA (0,12 мл, 0,75 г/мл, 0,73 ммоль) и смесь встряхивали при 60°C в течение 2 часов. Эту смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100), и дополнительно посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo*, дважды выпаривали совместно с MeOH и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2,2-диметил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-

этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид (6,3 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,35-1,39 (м, 3H), 1,46-1,49 (м, 3H), 1,69-1,80 (м, 3H), 2,01-2,20 (м, 1H), 2,23-2,43 (м, 1H), 2,58-2,74 (м, 1H), 3,86-4,09 (м, 1H), 4,20-4,47 (м, 1H), 4,48-4,67 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,49-7,65 (м, 1H). LC Способ В; Rt: 1,11 минуты масса/заряд: 454,2 (M-H) – Точная масса: 455,1

Соединение 19: (3S)-1-[2-(трет-бутиламино)-2-оксо-ацетил]-N-(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)пирролидин-3-карбоксамид

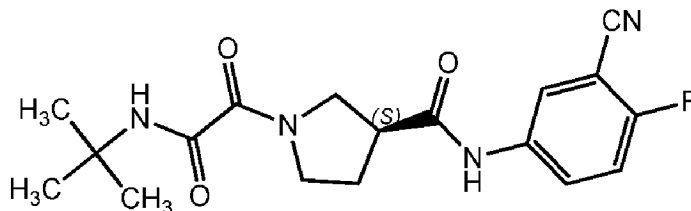


Этил-2-[(3S)-3-[(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)карбамоил]пирролидин-1-ил]-2-оксо-ацетат получали подобно тому, как описано для (S)-этил-2-(3-[(3-бром-4,5-дифторфенил)карбамоил]пирролидин-1-ил)-2-оксоацетата, применяя на первой стадии 3-хлор-2,4-дифтор-анилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина.

Этил-2-[(3S)-3-[(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)карбамоил]пирролидин-1-ил]-2-оксо-ацетат (0,6 г, 1,66 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К нему добавляли трет-бутиламин (0,18 г, 2,49 ммоль) и эту смесь охлаждали в ванне с ледяной водой. Затем лития бис(триметилсилил)амид (1 М в толуоле) (4,99 мл, 1 М, 4,99 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 5 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, при этом охлаждение продолжали. Затем ее гасили, применяя NH_4Cl (насыщенный/50 мл). Полученное экстрагировали, применяя EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали на Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до

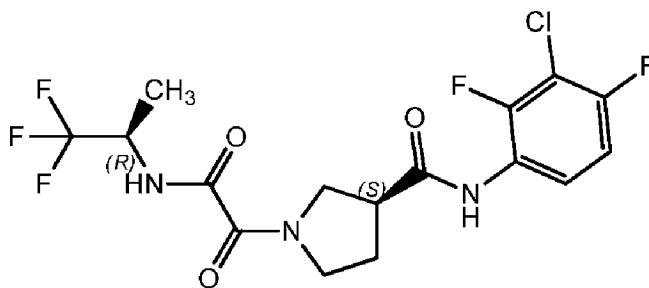
0:100), и дополнительно посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30x150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения 19 (136 мг) в виде белого порошка. Способ **В**, Время удерживания = 0,95 минуты, масса/заряд = 386,2 $(\text{M-H})^-$, Точная масса: 387,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,31 (с, 9H), 1,85-2,30 (м, 2H), 3,15-4,33 (м, 5H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,65-7,86 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 10,08 (уш.с, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 20: (3S)-1-[2-(трет-бутиламино)-2-оксо-ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид



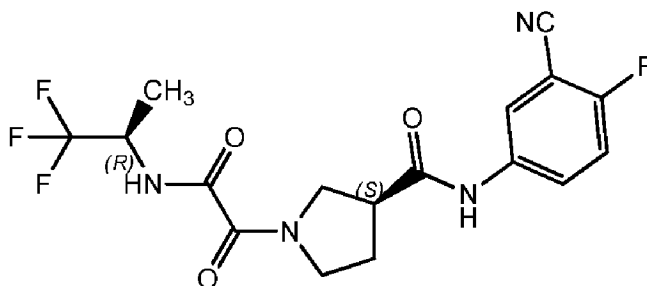
Соединение 20 получали подобно тому, как описано для соединения 19, применяя на первой стадии 5-амино-2-фторбензонитрил вместо 3-хлор-2,4-дифтор-анилина. Способ **Д**, Время удерживания = 1,66 минуты, масса/заряд = 359,1 $(\text{M-H})^-$, Точная масса: 360,2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,30 (м, 9H), 1,92-2,29 (м, 2H), 3,06-3,27 (м, 1H), 3,34-4,01 (м, 4H), 7,38-7,58 (м, 1H), 7,77-7,89 (м, 1H), 7,91-8,07 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 10,32-10,59 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 21: (3S)-N-(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



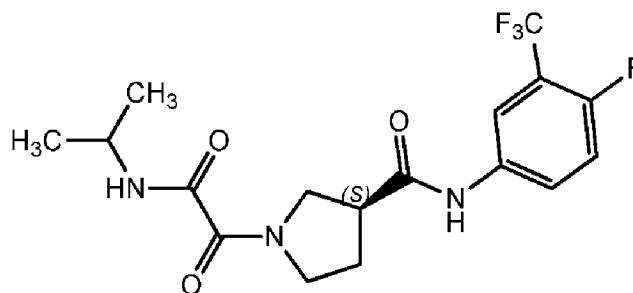
Соединение 21 получали подобно тому, как описано для соединения 19, применяя (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо трет-бутиламина. Способ В, Время удерживания = 0,97 минуты, масса/заряд = 426,2 (M-H)⁻, Точная масса: 427,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,27-1,33 (м, 3H), 1,95-2,28 (м, 2H), 3,33-4,00 (м, 5H), 4,52-4,72 (м, 1H), 6,97-7,48 (м, 1H), 7,60-7,91 (м, 1H), 9,01-9,47 (м, 1H), 9,90-10,28 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 22: (3S)-N-(3-циано-4-фтор-фенил)-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] амино] ацетил] пирролидин-3-карбоксамид



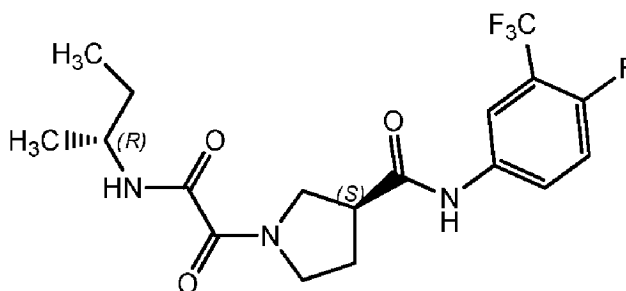
Соединение 22 получали подобно тому, как описано для соединения 20, применяя (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо трет-бутиламина. Способ В, Время удерживания = 0,87 минуты, масса/заряд = 399,2 (M-H)⁻, Точная масса: 400,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,30 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,96-2,30 (м, 2H), 3,11-3,28 (м, 1H), 3,38-4,00 (м, 4H), 4,41-4,77 (м, 1H), 7,42-7,56 (м, 1H), 7,78-7,90 (м, 1H), 8,04-8,23 (м, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 10,50 (уш.с, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 23: (3S)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил] пирролидин-3-карбоксамид



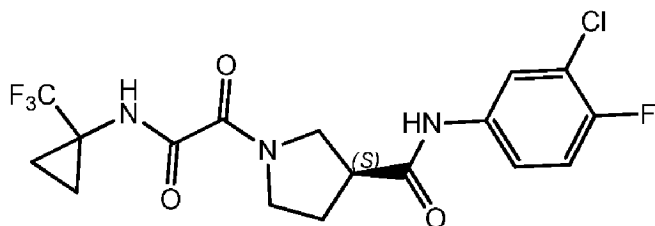
Соединение 23 получали подобно тому, как описано для соединения 14, применяя изопропиламин вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ В, Время удерживания = 0,94 минуты, масса/заряд = 388,2 (М-Н)⁻, Точная масса: 389,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,00-1,17 (м, 6H), 1,94-2,30 (м, 2H), 3,10-3,26 (м, 1H), 3,35-4,02 (м, 5H), 7,36-7,58 (м, 1H), 7,75-7,95 (м, 1H), 8,04-8,19 (м, 1H), 8,36-8,53 (м, 1H), 10,37-10,63 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 24: (3S)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-[2-[[(1R)-1-метилпропил]амино]-2-оксо-ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 24 получали подобно тому, как описано для соединения 14, применяя (R)-(-)-2-аминобутан вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ В, Время удерживания = 0,99 минуты, масса/заряд = 402,2 (М-Н)⁻, Точная масса: 403,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,76-0,88 (м, 3H), 1,00-1,15 (м, 3H), 1,35-1,53 (м, 2H), 1,94-2,29 (м, 2H), 3,11-3,26 (м, 1H), 3,37-4,01 (м, 5H), 7,40-7,53 (м, 1H), 7,79-7,89 (м, 1H), 8,05-8,16 (м, 1H), 8,29-8,46 (м, 1H), 10,35-10,60 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

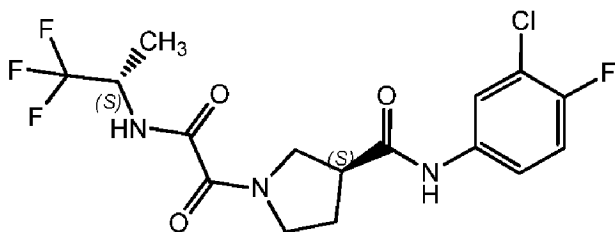
Соединение 25: (3S)-N-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 25 получали подобно тому, как описано для соединения 15, применяя 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина.

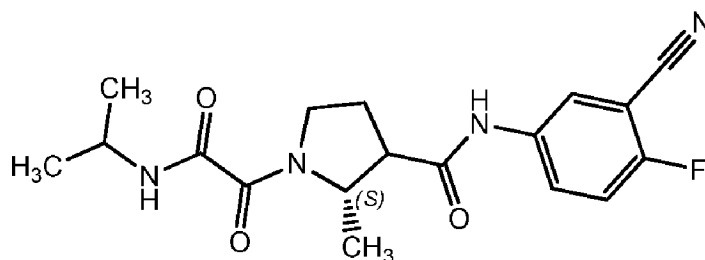
Способ В, Время удерживания = 0,97 минуты, масса/заряд = 420,1 (M-H)⁻, Точная масса: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,95-1,14 (м, 2H), 1,22-1,29 (м, 2H), 1,95-2,29 (м, 2H), 3,09-3,24 (м, 1H), 3,34-3,98 (м, 4H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 1H), 9,44 (с, 1H), 10,19-10,35 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 26: (3S)-N-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-[2-оксо-2-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 26 получали подобно тому, как описано для соединения 15, применяя (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ В, Время удерживания = 0,97 минуты, масса/заряд = 408,1 (M-H)⁻, Точная масса: 409,1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,26-1,37 (м, 3H), 1,95-2,29 (м, 2H), 3,10-3,27 (м, 1H), 3,34-3,98 (м, 4H), 4,52-4,71 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,86-7,99 (м, 1H), 9,17-9,33 (м, 1H), 10,22-10,35 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение **27:** (2S)-N-(3-циано-4-фтор-фенил)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоксамид



(2S,3S)-метил-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-карбоксилат (1,9 г, 7,68 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл). Его добавляли к Pd/C (10%/0,82 г, 0,77 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученную смесь фильтровали через подушку из дикалита и прополаскивали, применяя метанол (100 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-(2S,3S)-2-метилпирролидин-3-карбоксилата (830 мг) в виде прозрачного масла. Этил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,3 мл, 11,59 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил-(2S,3S)-2-метилпирролидин-3-карбоксилата (0,83 г, 5,8 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,99 мл, 28,98 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Насыщенный водный NaHCO₃ (5 мл) добавляли к реакционной смеси и слои разделяли. Затем ее экстрагировали, применяя дихлорметан (2×10 мл). Объединенные экстракты высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* с получением метил-(2S,3S)-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метилпирролидин-3-карбоксилата (890 мг) в виде желтого масла.

Метил-(2S,3S)-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метилпирролидин-3-карбоксилат (250 мг, 1 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и изопропилаmine (1698 мкл, 19,94 ммоль) и смесь

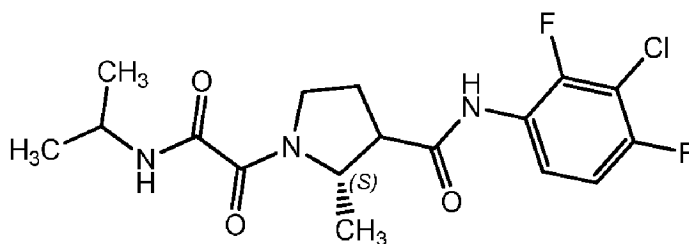
перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоксилата (380 мг) в виде прозрачного масла, которое применяли как есть.

Метил-(2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоксилат (0,38 г, 1,48 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре. К нему добавляли LiOH (178 мг, 7,41 ммоль) в воде (2 мл), а за ним – метанол (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли HCl (1 М в H₂O) (7,41 мл, 1 М, 7,41 ммоль) и смесь концентрировали *in vacuo*, пока не осталась только вода. Добавляли воду (5 мл) и этот раствор экстрагировали, применяя 2-метил-тетрагидрофуран (3×15 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (312 мг), которую применяли как есть.

(2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоновую кислоту (104 мг, 0,43 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл). Затем добавляли HATU (0,18 г, 0,47 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли DIPEA (0,22 мл, 0,75 г/мл, 1,29 ммоль) с последующим добавлением 5-амино-2-фторбензонитрил (0,12 г, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Затем эту смесь охлаждали до комнатной температуры и вводили непосредственно в подушку из диоксида кремния. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100), и дополнительно с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25%

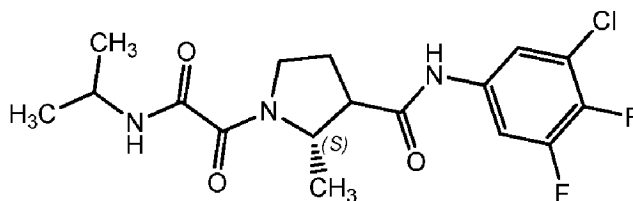
раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении, дважды выпаривали совместно с метанолом (2×15 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **27** (57 мг) в виде белого порошка. Способ **В**, Время удерживания = 0,81 (31 %) и 0,83 минуты (69 %), масса/заряд = 359,2 (M-H)⁻, Точная масса: 360,2

Соединение **28**: (2S)-N-(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоксамид



Соединение **28** получали из (2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты подобно тому, как описано для соединения **27**, применяя 3-хлор-2,4-дифторанилин вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ **В**, Время удерживания = 0,91 (48%) и 0,92 минуты (52%), масса/заряд = 386 (M-H)⁻, Точная масса: 387,1.

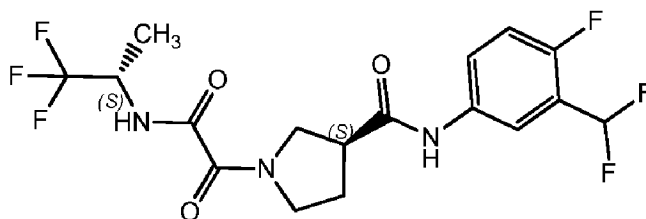
Соединение **29**: (2S)-N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоксамид



Соединение **29** получали из (2S)-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]-2-метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты подобно тому, как описано для соединения **27**, применяя 3-хлор-4,5-дифторанилин вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Диастереомерную смесь **29** (63 мг) отделяли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,2% iPrNH₂) с получением **29a** (второе элюирование, 20 мг) и **29b** (первое элюирование, 13,2 мг, после дополнительной очистки с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до iPrOH (от 100:0 до 65:35)). 29: Способ **B**, 0,98 (42 %) и 1,02 минуты (58 %), масса/заряд = 386 (M-H)⁻, Точная масса: 387,1. 29a: Способ **D**, Время удерживания = 1,89, масса/заряд = 386,1 (M-H)⁻, Точная масса: 387,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,95-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 6H), 1,82-2,11 (м, 1H), 2,14-2,44 (м, 1H), 3,04-3,26 (м, 1H), 3,35-4,10 (м, 3H), 4,32-4,97 (м, 1H), 7,33-7,85 (м, 2H), 8,20-8,73 (м, 1H), 10,07-10,68 (м, 1H) в виде смеси ротамеров. 29b: Способ **B**, Время удерживания = 0,97 масса/заряд = 386,2 (M-H)⁻, Точная масса: 387,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,03-1,14 (м, 6H), 1,23-1,31 (м, 3H), 1,93-2,11 (м, 1H), 2,14-2,30 (м, 1H), 2,72-2,93 (м, 1H), 3,30-4,70 (м, 4H), 7,56-7,73 (м, 2H), 8,28-8,54 (м, 1H), 10,22-10,60 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

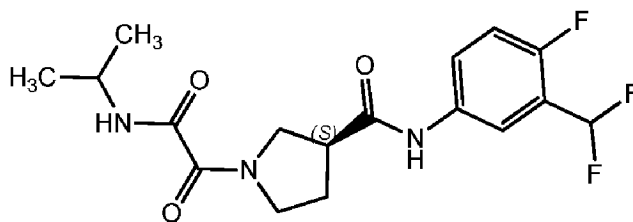
Соединение 30: (3S)-N-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[2-оксо-2-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] амино] ацетил] пирролидин-3-карбоксамид



Этил-2-[(3S)-3-[[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил] карбамоил] пирролидин-1-ил]-2-оксо-ацетат получали подобно тому, как описано для (S)-этил-2-(3-((3-бром-4,5-дифторфенил) карбамоил) пирролидин-1-ил)-2-оксоацетата, применяя 3-(дифторметил)-4-фтор-анилин вместо 3-бром-4,5-дифторанилина. Соединение 30 получали из этил-2-[(3S)-3-[[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил] карбамоил] пирролидин-1-ил]-2-оксо-ацетата подобно тому, как описано для синтеза соединения 19 из этил-2-[(3S)-3-[[3-хлор-2,4-дифтор-фенил] карбамоил] пирролидин-1-ил]-2-оксо-ацетата, применяя (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин вместо трет-бутиламина. Способ **B**, Время удерживания = 0,92 минуты, масса/заряд = 424,1 (M-H)⁻, Точная масса: 425,1. ¹H ЯМР (400 МГц,

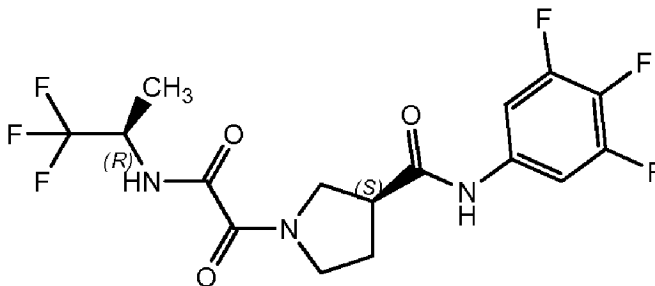
ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,19-1,40 (м, 3H), 1,92-2,30 (м, 2H), 3,08-3,27 (м, 1H), 3,37-4,03 (м, 4H), 4,47-4,78 (м, 1H), 7,20 (м, J=54,4 Гц, 1H), 7,29-7,41 (м, 1H), 7,55-7,80 (м, 1H), 7,86-8,04 (м, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 10,30-10,40 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 31: (3S)-N-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[2-(изопропиламино)-2-оксо-ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 31 получали подобно тому, как описано для соединения 30, применяя изопропиламин вместо (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ В, Время удерживания = 0,83 минуты, масса/заряд = 370,2 (M-H)⁻, Точная масса: 371,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 0,75-1,42 (м, 6H), 1,95-2,29 (м, 2H), 3,05-3,26 (м, 1H), 3,36-4,04 (м, 5H), 7,20 (м, J=54,1, 1H), 7,28-7,37 (м, 1H), 7,63-7,78 (м, 1H), 7,87-8,03 (м, 1H), 8,40-8,50 (м, 1H), 10,25-10,41 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 32: (3S)-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] амино] ацетил]-N-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-3-карбоксамид



Вос-(3S)-1-пирролидин-3-карбоновую кислоту (1,5 г, 6,97 ммоль), и 3,4,5-трифторанилин (2,51 г, 17,05 ммоль), и НАТУ (3,18 г, 8,36 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). К ним добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,6 мл, 0,75 г/мл, 20,91 ммоль).

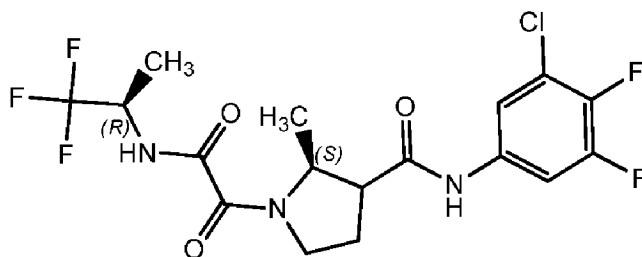
Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь загружали в колонку и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(3S)-3-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (2,32 г). Способ **В**, Время удерживания = 1,13 минуты, масса/заряд = 343,1 (M-H)⁻, Точная масса: 344,1. HCl (6 M в iPrOH, 10 мл, 6 M, 60 ммоль) добавляли к трет-бутил-(3S)-3-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилату (2,3 г, 6,35 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) и это перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали. Остаток абсорбировали в CH₂Cl₂ (40 мл) и получали белый осадок, который собирали на стеклянном фильтре и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением (3S)-N-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида (1600 мг) в виде ярко-белого порошка, который применяли как есть. Способ **В**, Время удерживания = 0,69 минуты, масса/заряд = 243,0 (M-H)⁻, Точная масса: 244,1.

Этил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,98 мл, 1,22 г/мл, 17,69 ммоль) добавляли к раствору (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (2 г, 17,69 ммоль) и триэтиламина (4,9 мл, 35,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли NaOH (1 M в H₂O) (26,5 мл, 1 M, 26,53 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 2 часов. Органический слой удаляли, а водный слой подкисляли HCl. Соединение экстрагировали диэтиловым эфиром (4×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением 2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]уксусной кислоты (2,72 г) в виде белого порошка.

(3S)-N-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорид (200 мг) и 2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]уксусную кислоту (118 мг, 0,64 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Последовательно добавляли HATU (266,74 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (0,44 мл, 0,75 г/мл, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь

загружали в колонку и очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%), с получением соединения 32 (83 мг) в виде белого порошка. Способ В, Время удерживания = 1,04 минуты, масса/заряд = 410,1 (М-Н)⁻, Точная масса: 411,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: температура плавления 197,3°C (от 30 до 300°C при 10°C/мин). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,30 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,92-2,30 (м, 2H), 3,09-3,26 (м, 1H), 3,38-3,99 (м, 4H), 4,50-4,70 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 2H), 9,20-9,31 (м, 1H), 10,42-10,49 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 33: (2S)-N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-[(1R)-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид



Метил-(2S,3S)-1-(2-этоксикарбонил)-2-метил-пирролидин-3-карбоксилат (2200 мг, 9,04 ммоль) в метаноле (50 мл) охлаждали в ванне с ледяной водой. К ним добавляли по каплям NaOH (1 М в H₂O) (9,95 мл, 1 М, 9,95 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили HCl (1 М в H₂O) (9,5 мл, 1 М, 9,5 ммоль) и концентрировали так, чтобы сохранить 20 мл остатка. Остаток экстрагировали 2-метил-THF (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали досуха с получением 2-[(2S,3S)-3-метоксикарбонил-2-метил-пирролидин-1-ил]-2-оксо-уксусной кислоты (1930 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Раствор 2-[(2S,3S)-3-метоксикарбонил-2-метил-пирролидин-1-ил]-2-оксо-уксусной кислоты (800 мг, 3,64 ммоль) в DMF (4 мл, 51,44 ммоль) и (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (494 мг, 4,37 ммоль) охлаждали до 0°C в ванне с ледяной водой. Затем добавляли

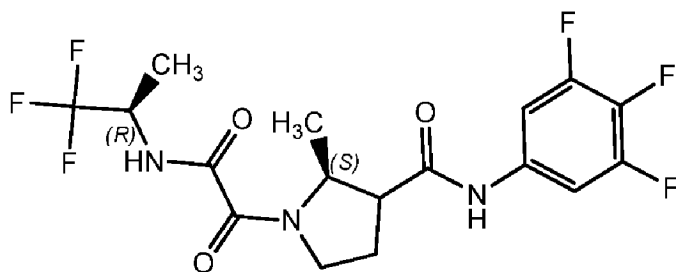
НАТУ (1524 мг, 4,01 ммоль), при этом охлаждение продолжали. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и давали ей нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь загружали в колонку и очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%), с получением метил-(2S,3S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксилата (1000 мг) в виде бесцветного масла. Способ **D**, Время удерживания = 1,59 минуты, масса/заряд = 309,3 (M-H)⁻, Точная масса: 310,1.

Метил-(2S,3S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксилат (400 мг, 1,29 ммоль) перемешивали в метаноле (10 мл) при комнатной температуре. К ним добавляли по каплям NaOH (1 М в H₂O) (1,35 мл, 1 М, 1,35 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 часов. Через 20 часов снова добавляли NaOH (1 М в H₂O) (0,26 мл, 1 М, 0,26 ммоль) к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили HCl (1 М в H₂O) (1,61 мл, 1 М, 1,61 ммоль) и концентрировали так, чтобы сохранить 3 мл остатка. Остаток экстрагировали 2-метил-THF (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали досуха с получением (2S,3S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (440 мг) в виде белого твердого вещества после отстаивания.

Раствор (2S,3S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (190 мг, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) и 3-хлор-4,5-дифторанилина (115,4 мг, 0,71 ммоль) охлаждали до 0°C в ванне с ледяной водой. Затем добавляли НАТУ (292,6 мг, 0,77 ммоль), при этом охлаждение продолжали. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и давали ей нагреться до комнатной температуры в течение 24 ч. Реакционную смесь загружали в колонку и очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) и дополнительно препаративную HPLC (неподвижная фаза:

RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN), с получением соединения 33a (40 мг) и соединения 33b (33 мг). 33a: (2S,3R)-N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид. Способ В, Время удерживания = 1,06 минуты, масса/заряд = 440,1 (M-H)⁻, Точная масса: 441,1. 33b: (2S,3S)-N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пирролидин-3-карбоксамид. Способ В, Время удерживания = 1,11 минуты, масса/заряд = 440,1 (M-H)⁻, Точная масса: 441,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 0,99-1,05 (м, 3H), 1,26-1,34 (м, 3H), 1,95-2,06 (м, 1H), 2,23-2,39 (м, 1H), 3,11-3,27 (м, 1H), 3,38-3,84 (м, 2H), 4,46-4,87 (м, 2H), 7,60-7,69 (м, 2H), 9,17-9,43 (м, 1H), 10,24-10,51 (м, 1H) в виде смеси ротамеров.

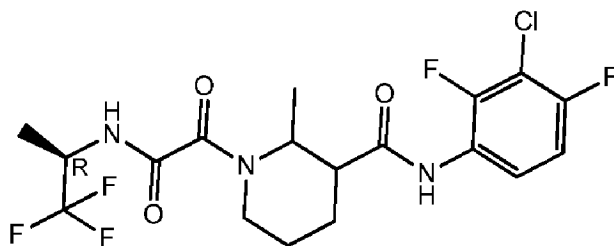
Соединение 34: (2S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]-N-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 34a (44 мг) и 34b (52 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 33a и 33b, применяя 3,4,5-трифторанилин вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина. 34a: (2S,3R)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]-N-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-3-карбоксамид. Способ В, Время удерживания = 1,02 минуты, масса/заряд = 424,1 (M-H)⁻, Точная масса: 425,1. 34b: (2S,3S)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]-N-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-3-карбоксамид. Способ В, Время удерживания = 1,05 минуты,

масса/заряд = 424,1 (M-H)⁻, Точная масса: 425,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,99-1,05 (м, 3H), 1,26-1,34 (м, 3H), 1,92-2,07 (м, 1H), 2,19-2,41 (м, 1H), 3,08-3,28 (м, 1H), 3,38-3,85 (м, 2H), 4,45-4,87 (м, 2H), 7,43-7,57 (м, 2H), 9,30 (уш.с, 1H), 10,41 (уш.с, 1H) в виде смеси ротамеров.

Соединение 35: N-(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил)амино]ацетил]пиперидин-3-карбоксамид



Этил-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метил-пиперидин-3-карбоксилат получали из этил-2-метилпиперидин-3-карбоксилата подобно тому, как описано для метил-(2S,3S)-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метил-пирролидин-3-карбоксилата из метил-(2S,3S)-2-метилпирролидин-3-карбоксилата. Соединение 35 получали подобно тому, как описано для соединения 33, начиная с этил-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метил-пиперидин-3-карбоксилата вместо метил-(2S,3S)-1-(2-этокси-2-оксо-ацетил)-2-метил-пирролидин-3-карбоксилата и применяя 3-хлор-2,4-дифтор-анилин вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина. Соединение 35 (550 мг) разделяли на диастереоизомеры 35a, 35b, 35c и 35d посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH с 0,2% iPrNH₂). Соединение 35a ((2S,3S) или (2R,3R), первое элюирование на SFC, 70 мг), Способ D, Время удерживания = 1,86 минуты, масса/заряд = 454,1 (M-H)⁻, Точная масса: 455,1. Соединение 35b ((2S,3S) или (2R,3R), второе элюирование на SFC, 88 мг)

Способ D, Время удерживания = 1,87 минуты, масса/заряд = 454,1 (M-H)⁻, Точная масса: 455,1.

Соединение 35c ((2S,3R) или (2R,3S), третье элюирование на SFC, 86 мг), Способ D, Время удерживания = 1,89 минуты,

масса/заряд = 454,1 (M-H)⁻, Точная масса: 455,1. Соединение 35d ((2S,3R) или (2R,3S), четвертое элюирование на SFC, 106 мг), Способ D, Время удерживания = 1,88 минуты, масса/заряд = 454,1 (M-H)⁻, Точная масса: 455,1.

Биологические примеры – активность соединений формулы (I) против HBV

Активность против HBV измеряли с применением стабильно трансфицированной клеточной линии НерG2.2.15. Описано, что эта клеточная линия секретирует относительно постоянные высокие уровни вирионных частиц HBV, которые, как было показано, вызывают как острую, так и хроническую инфекцию и заболевание у шимпанзе.

Для анализа в отношении противовирусной активности клетки дважды обрабатывали в течение трех дней с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 6 дней обработки определяли противовирусную активность путем количественного подсчета очищенной ДНК HBV из секретированных вирионов с применением ПЦР в режиме реального времени, и HBV-специфического набора праймеров, и зонда.

Активность против HBV также измеряли с применением клеточной линии НерG2.117, стабильно индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствие доксициклина (система Tet-off). Для анализа в отношении противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 3 дней обработки определяли противовирусную активность путем количественного подсчета внутриклеточной ДНК HBV с применением ПЦР в режиме реального времени, и HBV-специфического набора праймеров, и зонда.

Цитотоксичность соединения тестировали с применением клеток НерG2, инкубированных в течение 4 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с применением анализа с резазурином. Результаты представлены в таблице 1.

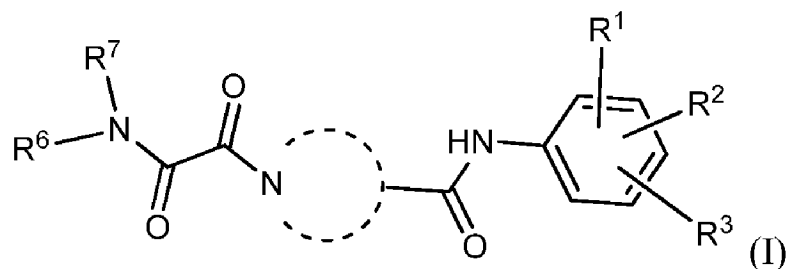
Таблица 1

№ соед.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дня CC50 (мкМ)
1	0,020	0,018	>25
2	0,070	0,033	>25
3	0,141	0,026	>25
4	0,126	0,071	>25
5	0,112	0,046	>25
6	0,301	0,257	>25
7	0,067	0,117	>25
8	0,065	0,038	>25
9	0,120	0,134	>25
10	0,008	0,009	>25
11	0,032	0,017	>25
12	0,321	0,115	>25
13	0,020	0,035	>25
14	0,064	0,045	>25
15	0,025	0,047	>25
16	0,058	0,035	>25
17a	>1	>1	>25
17b	0,918	0,796	>25
17c	>1	>1	>25
17d	0,070	0,032	>25
18		0,670	>25
19	0,496	0,449	>25
20	0,289	0,645	>25
21	0,063	0,063	>25
22	0,110	0,128	>25
23	0,380	0,575	>25
24	0,134	0,384	>25
25	0,042	0,031	>25
26	0,168	0,122	>25
27	0,119	0,126	>25

28	0,050	0,083	>25
29a	0,010	0,011	>25
29b	>1	>1	>25
29	0,018	0,048	>25
30	0,161	0,125	>25
31	0,134	0,143	>25
32		0,052	>25
33a		>0,5	>25
33b		0,005	>25
34a		>0,5	>25
34b		0,004	>25
35a	>1	>1	>25
35b	0,195	0,483	>25
35c	>1	>1	>25
35d	>1	>1	>25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

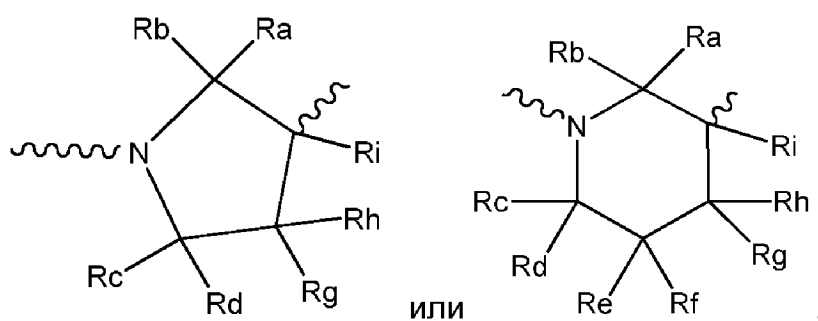
1. Соединение формулы (I),



или его стереоизомер или таутомерная форма, где:



обозначает



каждый из Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf и Rg независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

Rh представляет собой водород;

Ri представляет собой водород;

R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN и метила;

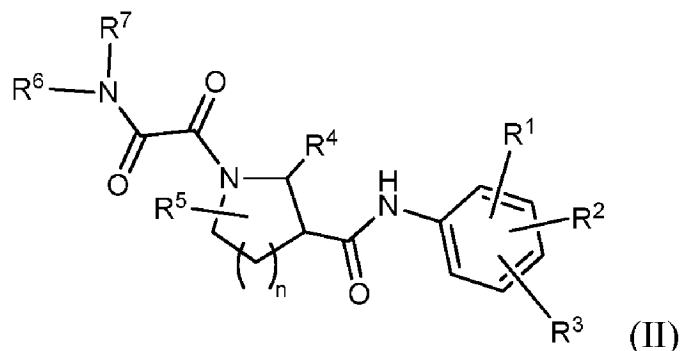
R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C₁-C₆алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C₁-

С₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, CN, OH;

R⁷ обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1 формулы (II),



или его стереоизомер или таутомерная форма, где

n представляет собой целое число 1 или 2;

R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN и метила;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода или метила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C₁-C₆алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C₁-С₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, -CN, OH;

R⁷ обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R¹ выбран из водорода, фтора, хлора, -CHF₂, -CN, -CF₃ или метила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере два из R¹, R² и R³ представляют собой фтор, хлор или бром.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R⁴ представляет собой метил.

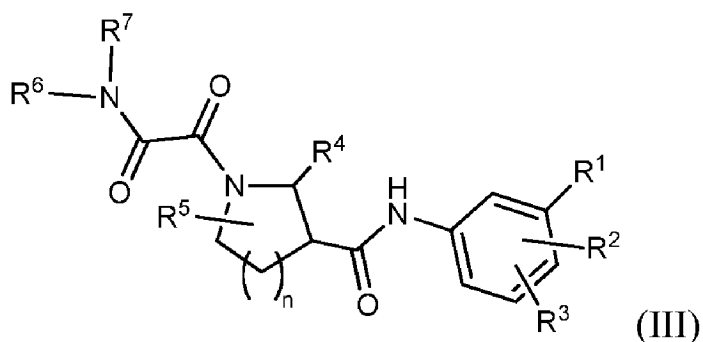
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R⁶

содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, при этом такое 4- или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом.

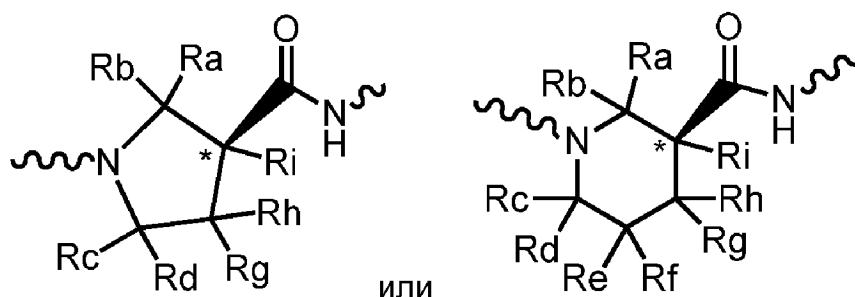
8. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^6 представляет собой разветвленный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов формулы (III),



, где R^1 не является водородом.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где стереохимическая конфигурация атома (*) выглядит следующим образом



11. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов для предупреждения или лечения у млекопитающего инфекции, вызываемой HBV.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по

любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Соединение по любому из пп. 1-10 или фармацевтическая композиция по п. 12 в комбинации по меньшей мере одним другим средством против HBV.

По доверенности