(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 033679 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.15

(21) Номер заявки
201890331

(22) Дата подачи заявки
2016.08.31

(51) Int. Cl. ***C07D 401/12*** (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) ПИРИДИНОНДИКАРБОКСАМИДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА

(31) **62/213,137**
(32) **2015.09.02**
(33) **US**
(43) **2018.08.31**
(86) **PCT/EP2016/070519**
(87) **WO 2017/037116 2017.03.09**

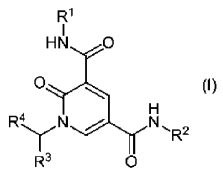
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ (№ 2) ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Аткинсон Стивен Джон, Эйлотт Хелен Элизабет, Купер Энтони Уилльям Джеймс, Демон Эммануэль Юбер, Харрисон Ли Эндрю, Хэйхау Томас Джордж Кристофер, Линдон Мэттью Дж, Престон Александер Дж, Сиал Джонатан Томас, Уолл Иан Дэвид, Ватсон Роберт Дж, Вулвен Джеймс Майкл (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В. (RU)

(56) US-A1-2014179648
EP-A1-1357111

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям, где R^1, R^2, R^3, R^4 такие, как в формуле изобретения, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии.


(I)

033679 B1

033679 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, являющимся ингибиторами бромодомена, к способам их получения, к содержащим эти соединения фармацевтическим композициям и к применению этих соединений или композиций в лечении различных заболеваний или состояний. Соединения, являющиеся ингибиторами бромодомена, могут быть полезны в лечении различных заболеваний и состояний, например острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний, вирусных инфекций и рака.

Предшествующий уровень техники

Геномы эукариотических организмов обладают высокой степенью организации внутри ядра клетки. Длинные цепи дуплексной ДНК обернуты вокруг октомера из гистоновых белков (наиболее типично содержащего две копии гистонов H2A, H2B, H3 и H4) с образованием нуклеосомы. Впоследствии это основное звено претерпевает дальнейшую упаковку за счет агрегации и укладки нуклеосом с образованием высоко конденсированной структуры хроматина. Возможен ряд различных состояний конденсации, и на протяжении клеточного цикла плотность данной структуры меняется, и наиболее компактной она является в период деления клетки. Структура хроматина играет критическую роль в регуляции транскрипции генов, которая не может идти эффективно при высокой степени конденсации хроматина. Контроль структуры хроматина осуществляется за счет серии посттрансляционных модификаций гистоновых белков, в частности гистонов H3 и H4, и главным образом внутри концевых участков гистонов, которые выходят за пределы коровой структуры нуклеосомы. Эти модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование. Эти эпигенетические маркеры наносятся и стираются специфичными ферментами, которые помещают метки на специфичные остатки внутри концевого участка гистона, формируя таким образом эпигенетический код, который интерпретируется клеткой, что обеспечивает возможность геноспецифической регуляции структуры хроматина и, следовательно, транскрипции.

Ацетилирование гистонов чаще всего связано с активацией транскрипции гена, поскольку эта модификация ослабляет взаимодействие между ДНК и гистоновым октомером за счет изменения электростатического взаимодействия. Кроме этих физических изменений специфичные белки распознают и связывают ацетилированные остатки лизина внутри гистонов, в результате чего считывают эпигенетический код. Бромодомены представляют собой небольшие (приблизительно 11-аминокислотные) отдельные домены внутри белков, которые связываются с ацетилированными остатками лизина характерно, но не исключительно внутри гистонов. Известно семейство приблизительно из 50 содержащих бромодомены белков, которые выполняют в клетке ряд функций.

В состав семейства бромодомен-содержащих белков BET входит 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT), которые содержат тандемные бромодомены, способные связывать два ацетилированных остатка лизина, расположенных в непосредственной близости друг к другу, что повышает специфичность взаимодействия. Как правило, нумерацию тандемных бромодоменов каждого белка BET с N-конца обозначают как связывающий домен 1 (Binding Domain 1, BD1) и связывающий домен 2 (BD2) (Chung et al., J Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838).

Chan et al. сообщают, что ингибирование бромодомена BET геноспецифичным путем подавляет транскрипционные ответы на передачу сигнала цитокин-Jak-STAT в моноцитах человека, что позволяет предположить, что ингибирование BET уменьшает воспаление отчасти посредством подавления активности цитокинов (Chan et al., Eur. J. Immunol., 2015, 45: 287-297).

Klein et al. сообщают, что ингибитор I-BET151 бромодомена белка подавляет экспрессию воспалительных генов и разрушающих матрикс ферментов в синовиальных фибробластах при ревматоидном артрите, что позволяет предположить терапевтический потенциал при нацеливании на белки эпигенетического считывания при ревматоидном артрите (Klein et al., Ann. Rheum. Dis., 2014, 0:1-8).

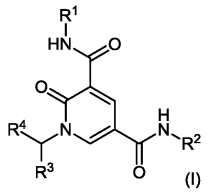
Park-Min et al. сообщают, что I-BET151, нацеленный на белки с бромо- и экстраконцевым доменом (bromo and extra-terminal, BET), которые "считывают" состояния хроматина посредством связывания с ацетилированными гистонами, вызывает сильное подавление остеокластогенеза (Park-Min et al. Nature Communications, 2014, 5, 5418).

Funabashi et al. описали 1,2,3,4-тетрагидрохинолины и провели анализ конфигурации и конформации (Funabashi et al., Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1969, 42, 2885-2894).

В WO2014/140076 раскрыты 2,3-двухзамещенные производные 1-ацил-4-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и их применение в качестве ингибиторов бромодомена.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

и их солям;

где R^1 представляет собой -C_{1-3}алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой H или -C_{0-3}алкил-C_{3-7}циклоалкил, где циклоалкильная группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил, циклопропил или -$(CH_2)_pOR^{10}$;

R^4 представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными); б) 5- или 6-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена -C_{1-3}алкилом, группой -O-C_{1-3}алкил или галогено); в) 9-11-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из -C_{1-3}алкил-R^8, -OCH_3, -O-C_{2-3}алкил-R^8, галогено, оксо, -O-CF_3 и -CN); или г) -$(CH_2)_n$-фенил;

p равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил-R^8, -CO_2H, -OCH_3; -O-C_{2-6}алкил-R^8, -CN, -OH или -NHR^6;

R^6 представляет собой -H, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -C_{1-6}алкил, -C_{3-7}циклоалкил, 4-7-членную гетероциклильную группу или -C_{2-3}алкил-O-C_{1-3}алкил, где -C_{1-6}лкильная и -C_{3-7}циклоалкильная группы возможно могут быть замещены одним, двумя или тремя атомами фтора;

R^7 представляет собой -$NR^{11}R^{12}$, -C_{1-3}алкил, галогено, -CO_2R^{10}, -CH_2OH, -$CH(R^{11})OR^{10}$, -$C(O)C_{1-3}$алкил, -$CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$, -CN, -CHF_2, -CF_3, -OH, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_3, -O-C_{2-6}алкил-R^9, -C_{1-6}алкил-R^9 или -O-пиперидинил;

R^8 представляет собой -H, -OR^{10}, -$CO_2C(CH_3)_3$ или -$NR^{11}R^{12}$;

R^9 представляет собой -H, -OR^{10} или -$NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой -H или -C_{1-3}алкил;

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила или -C_{1-3}алкил-$NR^{13}R^{14}$ или R^{11} и R^{12} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членной гетероциклильной группы, возможно замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}лкила, -OH и F; и

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила и -$C(O)CH_3$.

Показано, что некоторые соединения по изобретению являются ингибиторами бромодомена, в частности селективными ингибиторами BD2, и могут быть полезны в лечении различных заболеваний или состояний, например острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний, например ревматоидного артрита и рака. Соответственно изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение, кроме того, дополнительно относится к способам лечения связанных заболеваний или состояний с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение, кроме того, дополнительно относится к способам получения соединений по изобретению.

Подробное описание изобретения

Соединения формулы (I) и их соли в настоящем документе называют "соединениями по изобретению".

BD2 относится к связывающему домену 2 любого из белков BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT семейства BET.

"Алкил" относится к насыщенной углеводородной цепи, имеющей указанное число атомов углерода. Например, используемый в настоящем документе термин "C_{1-6}алкил" относится к прямоцепочечной или разветвленной алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, например, от 1 до 3 атомов углерода. Например, используемый в настоящем документе термин "C_{0-3}алкил" относится к прямоцепочечной или разветвленной алкильной группе, имеющей от 0 (т.е. отсутствует) до 3 атомов углерода, например от 0 до 2 атомов углерода. Репрезентативные разветвленные алкильные группы имеют одно, два или три разветвления. "Алкил" включает без ограничений метил, этил, н-пропил, н-бутил, изобутил, изопропил, трет-бутил, пентил и гексил.

"Циклоалкил" относится к насыщенному углеводородному кольцу или насыщенному спиросвязанному бициклическому углеводородному кольцу, имеющему указанное число атомов-членов коль-

ца. Например, используемый в настоящем документе термин "C_{3-7}циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 7 атомов-членов кольца, например 3 атома-члена кольца. Примеры C_{3-7}циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и спиро[3.3]гептан.

"Энантиомерный избыток" (эи) означает выраженный в процентах избыток одного энантиомера по сравнению с другим. В рацемической модификации, поскольку оба энантиомера присутствуют в равных количествах, энантиомерный избыток равен нулю (0% эи). Однако в случае обогащения смеси одним энантиомером так, что он составляет 95% продукта, энантиомерный избыток будет составлять 90% эи (разность количества обогащенного энантиомера, составляющего 95%, и количества другого энантиомера, составляющего 5%).

"Энантиомерно обогащенный" относится к продуктам, энантиомерный избыток (эи) которых больше нуля. Например, "энантиомерно обогащенный" относится к продуктам, энантиомерный избыток которых составляет более 50, более 75 и более 90% эи.

"Энантиомерно чистый" при использовании в настоящем документе относится к продуктам, энантиомерный избыток (эи) которых составляет 99% или более.

"Период полураспада" (или "периоды полураспада") относится к периоду времени, требующемуся для преобразования половины количества вещества в другое химически отличающееся соединение in vitro или in vivo.

"Галогено" относится к галогеновому радикалу, например фторо, хлоро, бромо или йодо.

"Гетероарил" относится к циклической или бициклической группе, имеющей указанное число атомов-членов кольца, где по меньшей мере часть группы является ароматической. Точка присоединения к остальной части молекулы может находиться на любом приемлемом атоме углерода или азота. Например, термин "5- или 6-членный гетероарил" при использовании в настоящем документе относится к гетероарильной группе, имеющей 5 или 6 атомов-членов кольца, включающих 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Примеры "5- или 6-членных гетероарильных" групп включают без ограничений тиофен, пиразолил и пиридинил. Например, термин "9-11-членный гетероарил" при использовании в настоящем документе относится к бициклической структуре, имеющей 9, 10 или 11 атомов-членов кольца, включающих 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота и кислорода. Примеры "9-11-членных гетероарильных" групп включают без ограничений 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил, 1H-бензо[d]имидазолил, бензоимидазолил, бензазепинил, 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепинил, хиноксалинил, хинолинил, индазолил, индолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, индолинил, бензофуранил, изохинолинил и 2,3-дигидробензофуранил.

"Гетероатом" относится к атому азота, серы или кислорода, например к атому азота или атому кислорода.

"Гетероциклил" относится к алифатической циклической группе, имеющей указанное число атомов-членов кольца. Точка присоединения может находиться на любом приемлемом атоме углерода или азота. Например, термин "4-7-членный гетероциклил" при использовании в настоящем документе относится к гетероциклической группе, имеющей 4, 5, 6 или 7 атомов-членов кольца, включая один атом азота, и возможно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода или серы. Примеры "4-7-членных гетероциклических" групп включают без ограничений морфолинил, пиперидинил. пиперазинил, гомопиперазинил и пирролидинил.

"Атомы-члены" относятся к атому или атомам, образующим цепь или кольцо. При наличии в цепи и в пределах кольца более чем одного атома-члена каждый атом-член ковалентно связан с соседним атомом-членом в цепи или кольце. Атомы, составляющие группу заместителя на цепи или кольце, не являются атомами-членами этой цепи или кольца.

"Замещенный" по отношению к группе указывает на то, что атом водорода, присоединенный к атому-члену в пределах группы, замещен. Должно быть понятно, что термин "замещенный" включает в себя подразумеваемое условие, вытекающее из смысла, что такое замещение должно соответствовать допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что в результате замещения образуется стабильное соединение (т.е. не претерпевающее самопроизвольного преобразования, такого как перегруппировка, замыкание кольца или отщепление). В некоторых воплощениях изобретения отдельный атом может быть замещен более чем одним заместителем, если такое замещение соответствует допустимой валентности этого атома. Приемлемые заместители определены в настоящем документе для каждой замещенной или возможно замещенной группы.

"Фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и дозированным формам, которые в рамках обоснованной медицинской точки зрения приемлемы для применения в контакте с тканями людей и животных, не проявляя избыточную токсичность, раздражение или другие проблемы или осложнения соразмерно с разумным отношением пользы и риска.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к фармацевтически приемлемым веществам, композициям или носителям, включенным в данную форму или состав фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической ком-

позиции при их смешивании так, чтобы избегать взаимодействий, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при введении пациенту, и взаимодействия, которые привели бы в результате к фармацевтическим композициям, не являющимся фармацевтически приемлемыми. Кроме того, такой эксципиент, разумеется, должен быть фармацевтически приемлемым, например, обладать достаточно высокой чистотой.

"Рац" относится к рацемической смеси соединений формулы (I). Например, "рац-(2S,3R,4R)" означает рацемическую смесь (2S,3R,4R) энантиомера и (2R,3S,4S) энантиомера.

Во всем последующем тексте описания и формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", следует понимать как подразумевающее включение указанного целого числа, либо стадии, либо группы целых чисел, но не подразумевающее исключение любого другого целого числа, либо стадии, либо группы целых чисел или стадий.

Соединения по изобретению могут существовать в твердой или жидкой форме. В твердом состоянии соединения по изобретению могут существовать в кристаллической или некристаллической форме или в виде их смеси. Что касается соединений по изобретению, имеющих кристаллическую форму, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что фармацевтически приемлемые сольваты могут образоваться при включении молекул растворителя в кристаллическую решетку в процессе кристаллизации. В образовании сольватов могут участвовать неводные растворители, такие как этанол, изопропиловый спирт, N,N-диметилсульфоксид (ДМСО), уксусная кислота, этаноламин и этилацетат, или в качестве растворителя, включенного в кристаллическую решетку, может участвовать вода. Сольваты, в которых вода является растворителем, включенным в кристаллическую решетку, как правило, называют "гидратами". Гидраты включают как стехиометрические гидраты, так и композиции, содержащие переменные количества воды. Изобретение включает в себя все такие сольваты.

Кроме того, должно быть понятно, что некоторые соединения по изобретению, которые могут существовать в кристаллической форме, в том числе их различные сольваты, могут проявлять полиморфизм (т.е. способность к образованию различных кристаллических структур). Эти различные кристаллические формы, как правило, известны как "полиморфы". Изобретение включает в себя такие полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но различаются по компактности, геометрическому расположению и другим описываемым свойствам кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут обладать различными физическими свойствами, такими как форма, плотность, жесткость, способность к деформации, стабильность и свойства растворения. Полиморфы, как правило, характеризуются различными температурами плавления, инфракрасными (ИК) спектрами и порошковыми рентгеновскими дифрактограммами, которые можно использовать для их идентификации. Должно быть понятно, что различные полиморфы могут быть получены, например, путем изменения или регулирования условий реакции или реагентов, используемых при получении соединения. Например, к образованию полиморфов могут привести изменения температуры, давления или растворителя. Кроме того, в определенных условиях один полиморф может самопроизвольно преобразоваться в другой полиморф. Полиморфные формы соединений формулы (I) могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда традиционных аналитических методов, включающих без ограничений порошковые рентгеновские дифрактограммы (ПРД), инфракрасные (ИК) спектры, рамановские спектры, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и ЯМР твердого тела.

Соединения в соответствии с формулой (I) содержат один или более асимметрических центров (также называемых хиральными центрами) и, следовательно, могут существовать в виде отдельных энантиомеров, диастереоизомеров или других стереоизомерных форм или в виде их смесей. Хиральные центры, такие как хиральные атомы углерода, могут также присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. При отсутствии указания стереохимии хирального центра, присутствующего в формуле (I) или в любой проиллюстрированной в настоящем документе химической структуре, подразумевают, что эта структура охватывает любой стереоизомер и все их смеси. Таким образом, соединения в соответствии с формулой (I), содержащие один или более хиральных центров, можно использовать в виде рацемических модификаций, включая рацемические смеси и рацематы, энантиомерно обогащенных смесей или в виде энантиомерно чистых отдельных стереоизомеров. Соответственно настоящее изобретение охватывает все изомеры соединений формулы (I), либо в виде отдельных изомеров, выделенных таким образом, что они, по существу, не содержат другой изомер (т.е. чистых), либо в виде смесей. Отдельный изомер, выделенный таким образом, что он, по существу, не содержит другой изомер (т.е. чистый), может быть выделен так, что другой изомер присутствует в количестве менее 10%, в частности менее чем приблизительно 1%, например менее чем приблизительно 0,1%.

Рацемические соединения с одним стереохимическим центром обозначают либо как отсутствие стереохимии (простая связь), либо как имеющие маркировку (+/-) или рац. Рацемические соединения с двумя или более стереохимическими центрами, где относительная стереохимия известна, обозначают как цис или транс, как изображено в структуре. Отдельные разделенные энантиомеры с неизвестной абсолютной стереохимией, но известной относительной стереохимией обозначают как (R* или S*) с соответствующим образом изображенной относительной стереохимией.

Если представлены диастереоизомеры, и к ним относится только относительная стереохимия, для

изображения связи используют символы (/) сплошным полужирным шрифтом или прерывистым полужирным шрифтом. Если известна абсолютная стереохимия, и соединение представляет собой отдельный энантиомер, используют соответствующие символы (/) в виде сплошных или прерывистых клиньев полужирным шрифтом.

Отдельные стереоизомеры соединения в соответствии с формулой (I), которые содержат один или более асимметрических центров, могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области техники. Например, такое разделение можно осуществить (1) путем образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) путем избирательного взаимодействия со стереомерно специфичным реагентом, например, путем ферментативного окисления или восстановления; либо (3) с помощью газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как силикагель, со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Должно быть понятно, что при преобразовании желаемого стереоизомера в другое химическое соединение одним из описанных выше способов разделения требуется дополнительная стадия для высвобождения желаемой формы. Альтернативно, конкретные стереоизомеры можно синтезировать путем асимметрического синтеза, используя оптически активные реагенты, субстраты, катализаторы или растворители, или путем преобразования одного энантиомера в другой путем асимметрического преобразования.

Должно быть понятно, что для соединений формулы (I) могут наблюдаться таутомеры. Любой комментарий относительно биологической активности таутомера следует рассматривать как включающий оба таутомера.

Должно быть понятно, что в настоящем документе ссылки на соединения формулы (I) и их соли охватывают соединения формулы (I) в виде свободных оснований, либо в виде солей, например в виде их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше. В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям. В следующем воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям.

В связи с их потенциальным применением в медицине желательно, чтобы соли соединений формулы (I) были фармацевтически приемлемыми. Приемлемые фармацевтически приемлемые соли могут включать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. Обзор пригодных фармацевтически приемлемых солей см. в публикации Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). Как правило, фармацевтически приемлемую соль можно легко получить путем использования желаемой кислоты или основания соответственно. Полученную в результате соль можно осаждать из раствора и собирать фильтрованием или выделять путем выпаривания растворителя.

Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты может быть образована путем взаимодействия соединения формулы (I) с приемлемой неорганической или органической кислотой (такой как бромистоводородная, соляная, серная, азотная, фосфорная, янтарная, малеиновая, уксусная, пропионовая, фумаровая, лимонная, винная, молочная, бензойная, салициловая, аспарагиновая, паратолуолсульфоновая, бензолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, нафталинсульфоновая, например 2-нафталинсульфоновая, или гексановая кислота), возможно в приемлемом растворителе, например в органическом растворителе, с получением соли, которую обычно выделяют, например, кристаллизацией или фильтрованием, либо выпариванием с последующим растиранием. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединения формулы (I) может включать в себя или представлять собой, например, соль гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат, сукцинат, малеат, ацетат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутамат, аспартат, паратолуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат) или гексаноат.

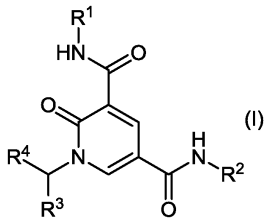
Другие соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, например формиаты, оксалаты или трифторацетаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I) и включены в объем данного изобретения.

В объем изобретения включены все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I).

На основании описанного выше должно быть понятно, что в объем изобретения включены сольваты, изомеры и полиморфные формы соединений формулы (I) и их солей.

Изложение сущности изобретения

В первом аспекте предложены соединения формулы (I)



(I)

и их соли;

где R^1 представляет собой -C_{1-3}алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой H или -C_{0-3}алкил-C_{3-7}циклоалкил, где циклоалкильная группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил, циклопропил или -$(CH_2)_pOR^{10}$;

R^4 представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными); б) 5- или 6-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена -C_{1-3}алкилом, группой -O-C_{1-3}алкил или галогено); в) 9-11-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из -C_{1-3}алкил-R^8, -OCH_3, -O-C_{2-3}алкил-R^8, галогено, оксо, -O-CF_3 и -CN); или г) -$(CH_2)_n$-фенил;

p равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил-R^8, -CO_2H, -OCH_3 -O-C_{2-6}алкил-R^8, -CN, -OH или -NHR^6;

R^6 представляет собой -H, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -C_{1-6}алкил, -C_{3-7}циклоалкил, 4-7-членную гетероциклильную группу или -C_{2-3}алкил-O-C_{1-3}алкил, где -C_{1-6}алкильная и -C_{3-7}циклоалкильная группы возможно могут быть замещены одним, двумя или тремя атомами фтора;

R^7 представляет собой -$NR^{11}R^{12}$, -C_{1-3}алкил, галогено, -CO_2R^{10}, -CH_2OH, -$CH(R^{11})OR^{10}$, -$C(O)C_{1-3}$алкил, -$CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$, -CN, -CHF_2, -CF_3, -OH, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_3, -O-C_{2-6}алкил-R^9, -C_{1-6}алкил-R^9 или -O-пиперидинил;

R^8 представляет собой -H, -OR^{10}, -$CO_2C(CH_3)_3$ или -$NR^{11}R^{12}$;

R^9 представляет собой -H, -OR^{10} или -$NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой -H или -C_{1-3}алкил;

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила или -C_{1-3}алкил-$NR^{13}R^{14}$ либо R^{11} и R^{12} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членной гетероциклильной группы, возможно замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}алкила, -OH и F; и

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила и -$C(O)CH_3$.

В одном воплощении изобретения предложены соединения формулы (I) и их соли,

где R^1 представляет собой -C_{1-3}алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой -C_{0-3}алкил-C_{3-7}циклоалкил, где циклоалкильная группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил, циклопропил или -$(CH_2)_pOR^{10}$;

R^4 представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными); б) 5- или 6-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена -C_{1-3}алкилом, группой -O-C_{1-3}алкил или галогено); в) 9-11-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из -C_{1-3}алкил-R^8, -OCH_3, -O-C_{2-3}алкил-R^8, галогено, оксо, -O-CF_3 и -CN); или г) -$(CH_2)_n$-фенил;

p равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил-R^8, -CO_2H, -OCH_3; -O-C_{2-6}алкил-R^8, -CN, -OH или -NHR^6;

R^6 представляет собой -H, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -C_{1-6}алкил, -C_{3-7}циклоалкил, 4-7-членную гетероциклильную группу или -C_{2-3}алкил-O-C_{1-3}алкил, где -C_{1-6}алкильная и -C_{3-7}циклоалкильная группы возможно могут быть замещены одним, двумя или тремя атомами фтора;

R^7 представляет собой -$NR^{11}R^{12}$, -C_{1-3}алкил, галогено, -CO_2R^{10}, -CH_2OH, -$CH(R^{11})OR^{10}$, -$C(O)C_{1-3}$алкил, -$CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$, -CN, -OH, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_3, -O-C_{2-6}алкил-R^9, -C_{1-6}алкил-R^9 или -O-пиперидинил;

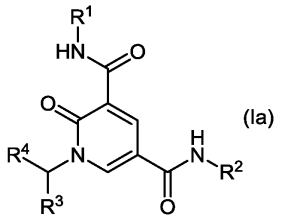
R^8 представляет собой -H, -OR^{10} или -$NR^{11}R^{12}$;

R^9 представляет собой -H, -OR^{10} или -$NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой -H или -C_{1-3}алкил и

R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из -H и C_{1-3}алкила или R^{11} и R^{12} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членной гетероциклильной группы, возможно замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}алкила, -OH и F.

В одном воплощении изобретения предложены соединения формулы (Ia)



и их соли;

где R^1 представляет собой -C_{1-3}алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой -C_{0-3}алкил-C_{3-7}циклоалкил, где циклоалкильная группа является незамещенной или замещена 1, 2 или 3 группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил или циклопропил;

R^4 представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен 1 или 2 группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными); или б) 5- или 6-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена метилом или метокси); или в) 9-11-членную гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена 1, 2 или 3 группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из метила, фторо и оксо); или г) -$(CH_2)_n$-фенил;

p равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил-R^8, -CO_2H, -O-C_{1-6}алкил-R^8, -CN, -OH или -NHR^6;

R^6 представляет собой -H или -$C(O)OC(CH_3)_3$;

R^7 представляет собой -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -F, -CO_2H, -CH_2OH, -Cl, -$C(O)CH_3$, -$C(O)OCH_3$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -CN, -OH, -O-C_{1-6}алкил-R^9, -C_{1-6}алкил-R^9 или -O-пиперидинил;

R^8 представляет собой -H, -OH, -$N(CH_3)_2$ или -OCH_3;

R^9 представляет собой -H, -OH, -$N(CH_3)_2$ или морфолинил и

R^{10} представляет собой -H, метил или этил.

В одном воплощении изобретения R^1 представляет собой метил, этил или циклопропил.

В одном воплощении изобретения R^1 представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R^2 представляет собой H.

В одном воплощении изобретения R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, метилциклобутил, метилциклопентил, метилциклогексил, этилциклопропил, этилциклогексил или спиро[3.3]гептанил, где циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная и циклогексильная группы могут быть незамещенными или замещены 1 или 2 группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными.

В одном воплощении изобретения R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, 3-фторциклобутил, 3-фенилциклобутил, 6-аминоспиро[3,3]гептанил, 2-циклопропилэтил, (транс)-2-метилциклопропил, (транс)-4-гидроксициклогексил, 2-гидроксиметилциклопропил, 2-метоксициклопропил, 1-цианоциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(трет)-бутоксикарбониламиноциклобутил, (1R*,2R*)-2-этоксициклопропил, (1S*,2S*)-2-этоксициклопропил, (транс)-2-этилциклопропил, (1S,2S)-2-гидроксиметилциклопропил, (1R,2R)-2-гидроксиметилциклопропил, (1S,2S)-2-этилциклопропил, (1R,2R)-2-этилциклопропил, (1R,2R)-2-метилциклопропил, 2-этоксициклопропил, (цис)-4-гидроксициклогексил, (1S*,2S*)-2-метоксициклопропил, (транс)-2-этоксициклопропил, (цис)-2-метилциклопропил, (транс)-2-гидроксиметилциклопропил, (транс)-2-этоксициклопропил, (1R*,2R*)-2-метилциклопропил, (1R,2R)-2-гидроксиметилциклопропил, (1S,2S)-2-метилциклопропил, (1S*,2S*)-2-гидроксиметилциклобутилметил, (цис)-3-гидроксициклобутил, 6-(трет)-бутоксикарбониламиноспиро[3.3]гептанил, 2-фенилциклобутил, (цис)-3-гидроксикарбонилциклобутил, 1-изобутилциклопропил, 3-метокси-2,2-диметилциклобутил, 3-этоксициклобутил, 3-метилциклобутил, 3-этокси-2-метоксициклобутил, 1-пропилциклобутил, (1S,3R)-3-гидроксициклопентил, (транс)-2-гидроксициклогексил, (цис)-2-гидроксициклогексил, 2,2-дифторциклопропил, 2-гидроксициклопентил, (транс)-2-метоксициклопропил, 2-гидроксициклогексил, (1R,2S)-2-гидроксициклопентилметил, (цис)-2-гидроксициклопентилметил, (транс)-3-гидроксициклопентилметил, (цис)-3-гидроксициклопентилметил, (транс)-4-гидроксициклогексилметил, (цис)-4-гидроксициклогексилметил, (1R*,2R*)-2-метилциклопропил, (1R,3S)-3-гидроксициклогексилметил, (1R,2R)-2-гидроксициклобутил, (1S*,3S*)-3-гидроксициклогексил, (1R*,3R*)-3-гидроксициклогексил, (1S*,3R*)-3-гидроксициклогексил, (1R,3S)-3-гидроксициклогексил, 2,2-диметилциклопропил, (1S*,2S*)-2-метилциклопропил, (транс)-2-метоксициклобутил, (1R*)-2,2-диметилциклопропил или (1S*)-2,2-диметилциклопропил.

В одном воплощении изобретения R^2 представляет собой циклопропил.

В одном воплощении изобретения R^2 представляет собой (1S,2S)-2-метилциклопропил.

В одном воплощении изобретения R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил или циклопропил.

В одном воплощении изобретения R^3 представляет собой H, метил, этил или циклопропил.

В одном воплощении изобретения R^3 представляет собой H.

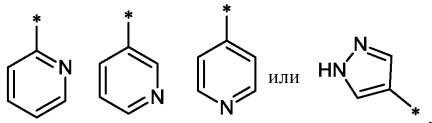
В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен 1 или 2 группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными); б) 5- или 6-членный гетероарил (который может быть незамещенным или замещен метилом) или в) 9-11-членный гетероарил (который может быть незамещенным или замещен метилом).

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1 или 2 группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой фенил, 3-метиламинофенил, 3-диметиламинофенил, 3,5-диметилфенил, 4-метоксифенил, 2,3-диметилфенил, 2-фтор-3-метилфенил, 4-фтор-3-метилфенил, 4-метокси-3-метилфенил, 3-фтор-5-метилфенил, 3-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 3-метоксикарбонилфенил, 3-гидроксиметилфенил, 3-метоксифенил, 3-гидроксифенил, 3-(2-гидроксиэтокси)фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-метилфенил, 2-фторфенил, 3-(морфолино)фенил, 3-хлорфенил, 3-ацетилфенил, 2-метилфенил, 3-2-(диметиламиноэтокси)фенил, 2-фтор-3-метилфенил, 3-(1-гидроксиэтил)фенил, 3-гидроксифенил, 2,5-диметилфенил, 4-метоксикарбонилфенил, 3-цианофенил, 3-(морфолинометил)фенил, 3-(диметиламинометил)фенил, 4-гидроксиметил, 2-метилфенил, 2-фтор-5-метил, 4-фтор-3-метоксифенил, (R*)-3-(1-гидроксиэтил)фенил или (S*)-3-(1-гидроксиэтил)фенил.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный метилом или метокси.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой

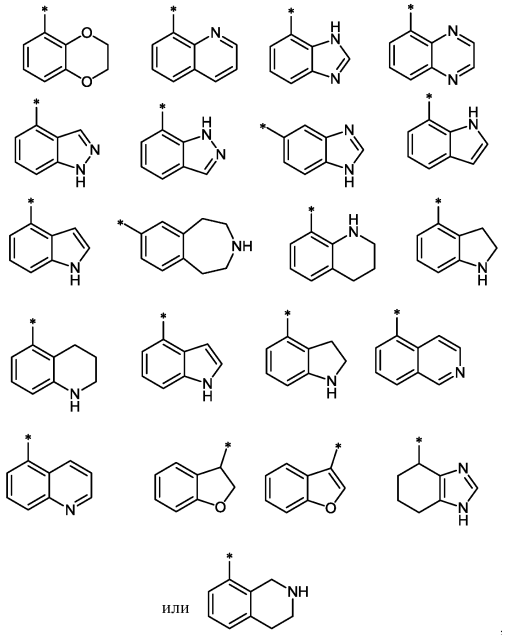


где * обозначает точку присоединения к алкильному остатку, и где R^4 может быть незамещенным или замещен метилом или метокси.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой 6-метоксипиридин-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил или 6-метилпиридин-2-ил.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой 9-11-членный гетероарил, незамещенный или замещенный метилом.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой



где * обозначает точку присоединения к алкильному остатку, и где R^4 может быть незамещенным или замещен метилом.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, хинолин-8-ил, 1H-бензо[d]имидазол-4-ил, 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил, хиноксалин-5-ил, 1H-индазол-4-ил, 1H-индазол-7-ил, 1H-бензо[d]имидазол-6-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил, 1H-индол-4-ил, индолин-4-ил, 1-метил-1H-индол-4-ил, 2-метил-1H-

бензо[d]имидазол-4-ил, 3-метил-1H-индол-4-ил, бензофуран-4-ил, изохинолин-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил, 1H-индол-3-ил, 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил, бензофуран-3-ил или 2,3-дигидробензофуран-3-ил.

В одном воплощении изобретения R^4 представляет собой фенил, 3-метоксифенил, 4-гидроксиэтоксифенил или индолин-4-ил. В другом воплощении изобретения R^4 представляет собой фенил. В следующем воплощении изобретения R^4 представляет собой 3-гидроксиэтоксифенил.

В одном воплощении изобретения R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил, -CO_2H, -C_{1-6}алкил-OH, -CN, -OH или -NHR^6. В другом воплощении изобретения R^5 представляет собой -F, фенил, метил, этил, н-пропил, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CH_2OH, -CN, -OH, -NH_2 или -$NHC(O)OC(CH_3)_3$. В следующем воплощении изобретения R^5 представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R^7 представляет собой -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -OCH_3, -F, -CH_2OH, -CN, -CH_2-морфолинил, -Cl, -$C(O)CH_3$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -OCH_2CH_2OH, -$C(O)OCH_3$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -OH или -$CH(CH_3)OH$. В другом воплощении изобретения R^7 представляет собой -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -OCH_3, -F, -CH_2OH, -CN, -CH_2-морфолинил, -Cl, -$C(O)CH_3$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -OCH_2CH_2OH, -$C(O)OCH_3$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -OH, -CHF_2, -CF_3 или -$CH(CH_3)OH$. В другом воплощении изобретения R^7 представляет собой -$CH(CH_3)OH$.

Должно быть понятно, что настоящее изобретение охватывает все комбинации групп заместителей, описанные в настоящем документе выше.

Соединения по изобретению включают соединения примеров 1-268 и их соли.

В следующем воплощении изобретения предложены соединения примеров 269-341 и их соли.

В следующем воплощении изобретения предложены соединения примеров 1-341 и их соли.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

1-бензил-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилпропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-1-(3-(метиламино)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3-(диметиламино)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3,5-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(4-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(2,3-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(4-метокси-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-2-оксо-N5-(3-фенилциклобутил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-бензил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-циклобутил-N3-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

метил-3-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат;

N5-циклобутил-1-(3-(гидроксиметил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3-гидроксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((1-метил-*1H*-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N3-метил-N5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((транс)-4-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(1-цианоциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(хиноксалин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-1-бензил-N5-(2,2-дифторциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

трет-бутил-(3-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклобутил)карбамат;

N5-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(4-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-((транс)-2-этилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индазол-4-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индазол-7-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3,5-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(2-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(2-фторбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

5-бром-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(+/-)1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R,2R)-2-этилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S,2S)-2-этилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-7-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-хлорбензил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R)-N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((2,3,4,5-тетрагидро-*1H*-бензо[d]азепин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(2-((цис)-4-гидроксициклогексил)этил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(2-((транс)-4-гидроксициклогексил)этил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(4-фторбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фторбензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(3-фторциклобутил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-циклопропилэтил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-(2-этоксициклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-ацетилбензил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(орто-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-N5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(((+/-)-транс)-2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-((транс)-2-этилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(3-фторциклобутил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-циклопропилэтил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-N5-(2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

рац-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-циклопропилэтил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фтор-3-метилбензил)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фторбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фторбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фтор-5-метилбензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(индолин-4-илметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((1-метил-*1H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((2-метил-*1H*-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-метоксибензил)-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((3-метил-*1H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индазол-7-ил)метил)-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((транс)-2-этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(бензофуран-4-илметил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин 3,5-дикарбоксамид;

N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((S*)-1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(1-(*1H*-индол-4-ил)этил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-метоксибензил)-N3-метил-N5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(циклопропил(фенил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(циклобутилметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(2-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-1-((1-метил-*1H*-пиразол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-1-(2,5-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((цис)-3-гидроксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(3,3-дифторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

трет-бутил-(6-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат;

1-бензил-N3-метил-2-оксо-N5-(2-фенилциклобутил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(цис)-3-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклобутанкарбоновую кислоту;

N5-циклобутил-1-(изохинолин-5-илметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S)-N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-циклобутил-N3-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(1-изобутилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(3-метокси-2,2-диметилциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(3-этоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-N5-(3-метилциклобутил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(3-этокси-2-метоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-2-оксо-N5-(1-пропилциклопропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

метил-4-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат;

1-бензил-N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(хинолин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-цианобензил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-((транс)-2-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-((цис)-2-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-1-бензил-N5-(2,2-дифторциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(2-гидроксициклопентил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-фенетил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(2-фторбензил)-N3-метил-N5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(2-фторбензил)-N5-((транс)-2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((2-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(((цис)-2-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(((транс)-3-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(((цис)-3-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(((транс)-4-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(((цис)-4-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

метил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат;

N5-циклопропил-1-(3-((диметиламино)метил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R)-N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(4-метокси-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((цис)-2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(4-(гидроксиметил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(орто-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(орто-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фтор-3-метилбензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S*,3S*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R*,3R*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1S*,3R*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((цис)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3-фтор-5-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фтор-5-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(2-фтор-5-метилбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N5-((1R*,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(4-фтор-3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-3-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-фторбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-фторбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N5-((транс)-2-метоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(2-гидроксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-1-((1-метил-*1H*-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(3-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-1-бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-1-бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(бензофуран-3-илметил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-N5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-N5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((S*)-1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид; или

N5-циклопропил-1-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-*1H*-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(хинолин-7-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((S*)-1-(3-метоксифенил)этил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-((1R*,2R*)-2-этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-((1S*,2S*)-2-этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-(2-((транс)-4-аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-(2-((цис)-4-аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(±)-1-бензил-N^5-((транс)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-*трет*-бутил-2-((транс)-2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)ацетат;

N^5-циклопропил-N^3-метил-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота;

1-((*1H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-1-(индолин-4-илметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-1-((1-(2-гидроксиэтил)-*1H*-индол-3-ил)метил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-((S)-2-гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтокси)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3-((R)-2-гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1S*,2R*)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1R*,2S*)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N^3-этил-1-(индолин-4-илметил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-N^3-этил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-аминоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^5-(транс-3-гидроксициклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-ацетамидоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^3-метил-N^5-((1R^*,2R^*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^3-метил-N^5-((1S^*,2S^*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(R*)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(S*)-N^5-циклопропил-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((R*)-1-(3-метоксифенил)этил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

(+/-)-1-бензил-N^5-((транс)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((*1H*-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N^5-((1R,2S)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-(3,5-диметоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

метил-4-((3-(метилкарбамоил)-5-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат;

4-((3-(метилкарбамоил)-5-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота;

1-(4-(2-аминоэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид; и

1-бензил-N^5-((транс)-3-гидроксициклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

или их соль.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

1-бензил-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

1-бензил-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N5-циклопропил-1-(индолин-4-илметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид; или

1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-N5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

или их соль.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

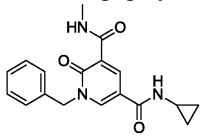
1-((*1H*-индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид; или

1-((*1H*-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

или их соль.

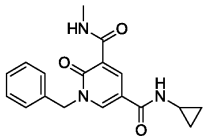
В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его соль. В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

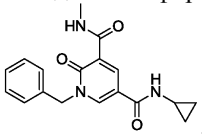


или его соль.

В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль

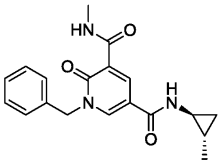


В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой



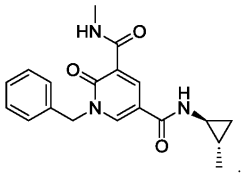
В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его соль. В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-бензил-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

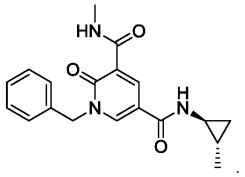


или его соль.

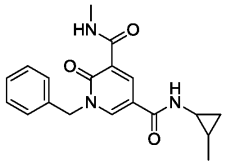
В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль



В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

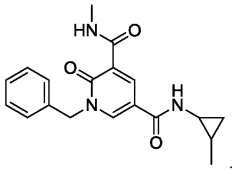


В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

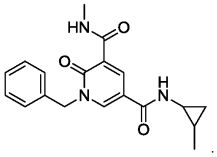


или его соль.

В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль

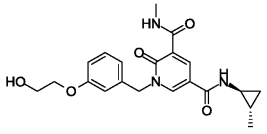


В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой



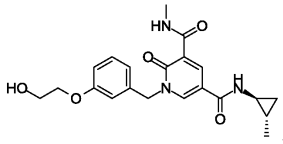
В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его соль. В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

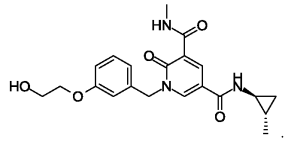


или его соль.

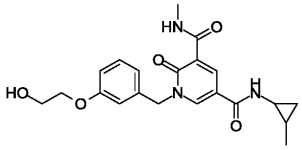
В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль



В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

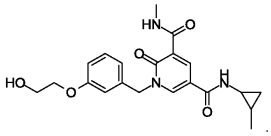


В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой

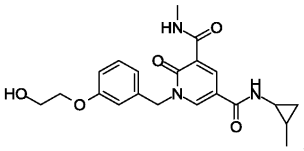


или его соль.

В другом воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль



В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) представляет собой



Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии, в частности в лечении заболеваний или состояний, при котором показан ингибитор бромодомена.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

Описание применения изобретения

Соединения формулы (I) и их соли являются ингибиторами бромодомена и поэтому их считают обладающими потенциальной пользой в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

Ингибиторы бромодомена считают полезными в лечении ряда заболеваний или состояний, связанных с системным или тканевым воспалением, воспалительными ответами на инфекцию или гипоксию, активацией или пролиферацией клеток, метаболизмом липидов, фиброзом, и в профилактике и лечении вирусных инфекций.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении широкого ряда острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, острая подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), астма, хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей, пневмонит, миокардит, перикардит, миозит, экзема, дерматит (в том числе атопический дерматит), алопеция, витилиго, буллезные кожные заболевания, нефрит, васкулит, гиперхолестеринемия, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, синдром Шегрена, сиалоаденит, окклюзия центральной вены сетчатки, окклюзия ответвления вены сетчатки, синдром Ирвина-Гасса (после катаракты и после операции), пигментный ретинит, воспаление pars plana (части цилиарного тела), дробьевидная ретинохороидопатия, эпиретинальная мембрана, кистозный макулярный отек, парафовеальная телеангиэктазия, тракционные макулопатии, витреомакулярные тракционные синдромы, отслойка сетчатки, нейроретинит, идиопатический макулярный отек, ретинит, синдром сухого глаза (сухой кератоконъюнктивит), весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит, увеит (такой как передний увеит, панувеит, задний увеит, связанный с увеитом макулярный отек), склерит, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, возрастная макулодистрофия, гепатит, панкреатит, билиарный первичный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Аддисона, гипофизит, тиреоидит, сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа, гигантоклеточный артерит, нефрит, в том числе волчаночный нефрит, васкулит с вовлечением органов, такой как гломерулонефрит, васкулит, в том числе гигантоклеточный артерит, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартерит, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки, синдром Такаясу, гангренозная пиодермия, васкулит с вовлечением органов и острое отторжение трансплантированных органов.

В одном воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное со-

стояние представляет собой расстройство липидного метаболизма, опосредованное регуляцией APO-A1, такое как гиперхолестеринемия, атеросклероз или болезнь Альцгеймера.

В другом воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой дыхательное расстройство, такое как астма или хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей.

В другом воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой системное воспалительное расстройство, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, острая подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз или воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит).

В другом воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой рассеянный склероз.

В другом воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой сахарный диабет I типа.

В другом воплощении изобретения острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении депрессии.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечены воспалительные ответы на инфекции бактериями, вирусами, грибами, паразитами или на их токсины, таких как сепсис, острый сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксемия, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром мультиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых), острая почечная недостаточность, фульминантный гепатит, ожоги, острый панкреатит, послеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Херксхеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия и ССВО, связанный с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий герпес, простой герпес и коронавирус. В одном воплощении изобретения заболевание или состояние, в которые вовлечен воспалительный ответ на инфекцию бактериями, вирусом, грибами, паразитом или на их токсины, представляет собой острый сепсис.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, таких как инфаркт миокарда, цереброваскулярная ишемия (инсульт), острые коронарные синдромы, реперфузионное повреждение почек, трансплантация органа, аортокоронарное шунтирование, процедуры сердечно-легочного шунтирования, эмболия легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или периферической конечности.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемические болезни сердца (например, стенокардия или инфаркт миокарда), цереброваскулярная ишемия (инсульт), гипертоническая болезнь сердца, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, врожденный порок сердца, эндокардит, аневризмы аорты или болезнь периферических артерий.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении фиброзных состояний, таких как идиопатический фиброз легких, фиброз почек, послеоперационная стриктура, образование келоидных рубцов, склеродерма (в том числе кольцевидная склеродермия) или фиброз миокарда.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении вирусных инфекций, таких как инфекции и реактивации вируса простого герпеса, герпетические лихорадки, инфекции и реактивации вируса опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), неоплазия шейки матки, аденовирусные инфекции, в том числе острое респираторное заболевание, поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа или натуральная оспа, или вирус африканской лихорадки свиней. В одном воплощении изобретения вирусная инфекция представляет собой инфекцию ВПЧ эпителия кожи или шейки матки. В другом воплощении изобретения вирусная инфекция представляет собой латентную ВИЧ инфекцию.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении широкого ряда костных расстройств, таких как остеопороз, остеопения, остеоартрит и анкилозирующий спондилит.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении рака, в том числе гематологических злокачественных новообразований (таких как лейкоз, лимфома и множественная миелома), эпителиальных злокачественных новообразований (в том числе карцином легкого, молочной железы или ободочной кишки), срединные карциномы или опухоли мезенхимы, печени, почек или нервной системы.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении одного или более видов рака, выбранных из рака головного мозга (глиом), глиобластом, синдрома Банаяна-Зонана, болезни Каудена, болезни Лермитта-Дюкло, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, колоректального рака, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака ободочной кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака легкого, рака печени, меланомы, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток,

острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, лейкоза из клеток мантийной зоны, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака наружных женских половых органов, рака шейки матки, рака эндометрия, почечно-клеточного рака, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнной железы, печеночно-клеточного рака, рака желудка, рака носоглотки, рака щеки, рака полости рта, стромальной опухоли ЖКТ (ЖКСО), срединной карциномы, характеризующейся мутацией в гене NUT, и рака яичка.

В одном воплощении изобретения рак представляет собой лейкоз, например лейкоз, выбранный из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и лейкоза смешанного происхождения (СИЛ). В другом воплощении изобретения рак представляет собой срединную карциному, характеризующуюся мутацией в гене NUT. В другом воплощении изобретения рак представляет собой множественную миелому. В другом воплощении изобретения рак представляет собой рак легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ). В другом воплощении изобретения рак представляет собой нейробластому. В другом воплощении изобретения рак представляет собой лимфому Беркитта. В другом воплощении изобретения рак представляет собой рак шейки матки. В другом воплощении изобретения рак представляет собой рак пищевода. В другом воплощении изобретения рак представляет собой рак яичника. В другом воплощении изобретения рак представляет собой рак молочной железы. В другом воплощении изобретения рак представляет собой колоректальный рак.

Ингибиторы бромодомена могут быть полезны в лечении заболеваний, связанных с синдромом системного воспалительного ответа, таких как сепсис, ожоги, панкреатит, обширная травма, кровоизлияние и ишемия. В этом воплощении изобретения ингибитор бромодомена следует вводить в момент постановки диагноза, чтобы снизить вероятность развития заболеваний: ССВО, начала развития шока, синдрома мультиорганной дисфункции, которое включает начало развития острого легочного повреждения, РДСВ, острого почечного, печеночного, сердечного или желудочно-кишечного повреждения и смертности. В другом воплощении изобретения ингибитор бромодомена следует вводить перед хирургическими или другими процедурами, связанными с высоким риском сепсиса, кровоизлияния, распространенного повреждения ткани, ССВО или СМОД (синдрома мультиорганной дисфункции). В конкретном воплощении изобретения заболевание или состояние, при котором показан ингибитор бромодомена, представляет собой сепсис, септический синдром, септический шок и эндотоксемию. В другом воплощении изобретения ингибитор бромодомена показан для лечения острого или хронического панкреатита. В другом воплощении изобретения ингибитор бромодомена показан для лечения ожогов.

В настоящем изобретении, таким образом, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

В настоящем изобретении, таким образом, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена. В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний. В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ревматоидного артрита. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболеваний или состояний, в который вовлечены воспалительные ответы на инфекции бактериями, вирусами, грибами, паразитами или на их токсины. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении сердечнососудистых заболеваний. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении фиброзных состояний. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении вирусных инфекций. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении костных расстройств. В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака. В следующем воплощении изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболеваний, связанных с синдромом системного воспалительного ответа.

Также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, при которых показан

ингибитор бромодомена. В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний. В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. В другом воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечены воспалительные ответы на инфекции бактериями, вирусами, грибами, паразитами или на их токсины. В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением. В другом воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В другом воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения фиброзных состояний. В другом воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения вирусных инфекций. В другом воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения рака. В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с системным воспалительным ответом.

Также предложен способ лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении изобретения предложен способ лечения острых или хронических аутоиммунных и/или воспалительных состояний у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечены воспалительные ответы на инфекции бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения фиброзных состояний у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения вирусных инфекций у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении изобретения предложен способ лечения состояний, связанных с синдромом системного воспалительного ответа, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Подходящим образом нуждающийся в этом субъект представляет собой млекопитающее, в частности человека.

В изобретении дополнительно предложен способ ингибирования бромодомена, включающий приведение бромодомена в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Используемая в настоящем документа ссылка на "лечение" конкретного заболевания или состояния включает в себя предупреждение или профилактику такого заболевания или состояния.

Фармацевтические композиции/пути введения/дозировки

Композиции.

Хотя возможно, что для применения в терапии соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемые соли можно вводить в виде необработанного химического вещества, активный ингредиент чаще всего представлен в виде фармацевтической композиции. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обычно, но необязательно перед введением пациенту будут включены в

фармацевтические композиции. Соответственно в другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются такими, как описано выше. Эксципиент(ы) должны быть приемлемыми в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не должны быть вредными для ее реципиента. В соответствии с другим аспектом изобретения также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтическую композицию можно применять в лечении любого из состояний, описанных в настоящем документе.

В следующем аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Поскольку соединения формулы (I) предназначены для применения в фармацевтических композициях, понятно, что каждое из них предпочтительно имеет, по существу, чистую форму, например является по меньшей мере на 85% чистым, в частности по меньшей мере на 98% чистым (мас.%, в расчете на массу).

Фармацевтические композиции могут быть представлены в единичных дозированных формах, содержащих заранее определенное количество активного ингредиента на единичную дозу. Предпочтительные композиции в единичной дозировке представляют собой композиции, содержащие суточную дозу или субдозу активного ингредиента или ее соответствующую часть. Такие единичные дозы можно, таким образом, вводить более одного раза в день. Предпочтительные композиции в единичной дозировке представляют собой композиции, содержащие суточную дозу или субдозу (для введения более одного раза в день) активного ингредиента, как указано в настоящем документе выше, или ее соответствующую часть.

Фармацевтические композиции могут быть адаптированы для введения любым подходящим путем, например пероральным (включая трансбуккальный или подъязычный), ректальным, ингаляционным, интраназальным, местным (включая трансбуккальный, подъязычный или трансдермальный), глазным (включая местный, внутриглазной, субконъюнктивальный, эписклеральный, субтеноновый), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) путем. Такие композиции можно готовить любым способом, известным в области фармацевтики, например путем объединения активного ингредиента с носителем(ями) или эксципиентом(ами).

Фармацевтические композиции по изобретению можно готовить и упаковывать в нерасфасованной форме, из которой можно взять безопасное и эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и дать пациенту, например с порошками или сиропами. Альтернативно, фармацевтические композиции по изобретению можно готовить и упаковывать в единичной дозированной форме, где каждая физически дискретная единица содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. При приготовлении в единичной дозированной форме фармацевтические композиции по изобретению в типичном случае могут содержать, например, от 0,25 мг до 1 г, или от 0,5 до 500 мг, или от 1 до 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В типичном случае фармацевтические композиции по изобретению содержат одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты в типичном случае будут включать в дозированную форму, адаптированную для введения пациенту посредством желаемого пути введения. Например, дозированные формы включают формы, адаптированные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, каплетки, пилюли, пастилки, порошки, сиропа, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, пакетики-саше или крахмальные облатки; (2) парентерального введения, такие как растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, такие как суппозитории; (5) ингаляции, такие как аэрозоли, растворы и сухие порошки; и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пенки и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут различаться в зависимости от конкретной выбранной дозированной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать получение однородных дозированных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать получение стабильных дозированных форм. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность облегчать перенос или транспортировку соединения или соединений формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемых солей после введения пациенту из одного органа или одной части тела в другой орган или другую часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за их способность повышать комплаентность субъекта с режимом лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие агенты, покрывающие агенты, смазывающие агенты, растворители, сорастворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, корригенты, агенты, маскирующие вкус, красители, агенты, препятствующие слеживанию, увлажнители, хелатообразующие агенты, пластификаторы, агенты, увеличивающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, какое количество эксципиента присутствует в лекарственной форме, и от того, какие еще эксципиенты присутствуют в лекарственной форме.

Специалисты в данной области техники обладают знаниями и навыками в данной области техники, дающими им возможность выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для применения в изобретении. Кроме того, в распоряжении специалиста в данной области техники имеется ряд ресурсов, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limiter) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (издания American Pharmaceutical Association и Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению готовят с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из способов, обычно используемых в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Соответственно в другом аспекте изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, включающему смешивание ингредиентов. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может быть получена путем, например, смешивания при температуре окружающей среды и атмосферном давлении.

В одном воплощении изобретения фармацевтическая композиция адаптирована для парентерального введения, в частности внутривенного введения.

В одном воплощении изобретения фармацевтическая композиция адаптирована для перорального введения.

В одном воплощении изобретения фармацевтическая композиция адаптирована для местного введения.

Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы (которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостатические средства и растворенные вещества, придающие композиции изотоничность с кровью предусмотренного реципиента) и водные и неводные стерильные суспензии (которые могут включать суспендирующие агенты и загустители). Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и их можно хранить в высушенном сублимационной сушкой (лиофилизированном) состоянии, где требуется лишь добавить стерильный жидкий носитель, например воду для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии, которые готовят непосредственно перед применением, можно готовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Фармацевтические композиции, адаптированные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки; порошков или гранул; растворов или суспензий в водных или неводных жидкостях; пищевых пенок или муссов; либо жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы компонент, представляющий собой активное лекарственное средство, можно объединять с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки, приемлемые для включения в таблетки или капсулы, можно готовить путем измельчения соединения до подходящего мелкого размера (например, путем микронизации) и смешивания с аналогично подготовленным фармацевтическим носителем, таким как пищевой углевод, как, например, крахмал или маннит. Также могут присутствовать корригент, консервант, диспергирующий и красящий агент.

Капсулы можно готовить путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполнения ею формованных желатиновых оболочек. Перед операцией заполнения к порошковой смеси могут быть добавлены вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль. Для улучшения доступности лекарственного средства при приеме капсулы внутрь можно также добавлять разрыхляющий или солюбилизирующий агент, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Кроме того, при желании или необходимости в смесь могут быть также включены приемлемые свя-

зующие вещества, вещества, способствующие скольжению, смазывающие агенты, подсластители, корригенты, разрыхляющие агенты (разрыхлители) и красящие агенты. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, используемые в этих дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Таблетки готовят, например, путем приготовления порошковой смеси, ее гранулирования или брикетирования, добавления смазывающего вещества и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошковую смесь готовят путем смешивания приемлемо измельченного соединения с разбавителем или основой, как описано выше, и возможно со связующим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, веществом, задерживающим растворение, таким как парафин, ускорителем рассасывания, таким как четвертичная соль, и/или абсорбирующим агентом, таким как бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем смачивания связующим веществом, таким как сироп, крахмальная паста, экстракт слизи акации или растворы целлюлозных или полимерных материалов, и продавливания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно пропускать через таблеточный аппарат, в результате чего образуются брикеты неправильной формы, которые разбивают до гранул. Гранулы можно смазывать, чтобы предотвратить их прилипание к формующим головкам для таблеток, путем добавления стеариновой кислоты, соли стеарата, талька или минерального масла. Впоследствии смазанную смесь прессуют в таблетки. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно также объединять со свободно текучим инертным носителем и прессовать в таблетки прямым прессованием без прохождения стадий гранулирования или брикетирования. Может быть обеспечено прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из защитного слоя шеллака, слоя покрытия из сахара или полимерного материала и полировочного покрытия из воска. В эти покрытия могут быть добавлены красители, чтобы отличать различные единичные дозировки.

Текучие среды для перорального введения, такие как растворы, сиропы и эликсиры, можно готовить в единичной дозированной форме таким образом, чтобы данное количество содержало заранее определенное количество соединения. Сиропы можно готовить путем растворения соединения в водном растворе с приемлемыми корригентами, тогда как эликсиры готовят путем использования нетоксичного спиртового растворителя. Суспензии можно готовить путем диспергирования соединения в нетоксичном растворителе. Можно также добавлять солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и простые эфиры полиоксиэтилена и сорбита, консерванты, корригирующую добавку, такую как масло мяты перечной или натуральные подсластители, либо сахарин или другие искусственные подсластители, и т. п.

Композиции для перорального введения могут быть предназначены для обеспечения модифицированного профиля высвобождения так, чтобы получить пролонгированное или иным образом контролируемое высвобождение терапевтически активного агента.

Где это целесообразно, единичные дозы композиций для перорального введения можно включать в микрокапсулы. Композицию длительного или пролонгированного высвобождения можно готовить, например, путем нанесения покрытия или заключения вещества в виде частиц в полимеры, воск и т.п.

Для композиций, приемлемых и/или адаптированных для перорального введения, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может иметь форму с уменьшенным размером частиц, полученных, например, путем микронизации. Предпочтительный размер частиц соединения с уменьшенным размером частиц (например, микронизированного) или соли определяется значением D_{50} от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мкм (например, измеряемым методом лазерной дифракции).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить в форме систем липосомной доставки, таких как малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, можно готовить в виде мазей, кремов, суспензий, эмульсий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, пенок, спреев, аэрозолей или масел. В такие фармацевтические композиции можно включать традиционные добавки, включающие без ограничений консерванты, растворители, способствующие проникновению лекарственного средства, сорастворители, смягчающие средства, пропелленты, модификаторы вязкости (гелеобразующие агенты), поверхностно-активные вещества и носители. В одном воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, адаптированная для местного введения, содержащая 0,01-10% или 0,01-1% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по массе композиции.

Для лечения глаза или других наружных тканей, например полости рта и кожи, композиции предпочтительно наносят в виде мази, крема, геля, спрея или пенки для местного применения. При включении в лекарственную форму мази для активного ингредиента можно использовать либо парафиновую,

либо смешиваемую с водой мазевую основу. Альтернативно, активный ингредиент можно включать в лекарственную форму крема с кремовой основой масло-в-воде или с основой вода-в масле.

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения в глаз, включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в приемлемом носителе, в частности в водном растворителе. Композиции для введения в глаз будут иметь офтальмологически совместимые значения pH и осмоляльности. В композицию по изобретению можно включать один или более офтальмологически приемлемых агентов, регулирующих pH, и/или буферных агентов, включающих кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия и лактат натрия; и буферные вещества, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферные вещества могут быть включены в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в офтальмологически приемлемом диапазоне. В композицию можно включать одну или более офтальмологически приемлемых солей в достаточном количестве для приведения осмоляльности композиции в офтальмологически приемлемый диапазон. Такие соли могут включать соли, имеющие катионы натрия, калия или аммония и хлоридный, цитратный, аскорбатный, боратный, фосфатный, бикарбонатный, сульфатный, тиосульфатный или бисульфитный анионы.

Устройство для глазной доставки может быть предназначено для контролируемого высвобождения одного или более терапевтических агентов с множественно определенными скоростями высвобождения и пролонгированной кинетикой дозы и проницаемостью. Контролируемое высвобождение может быть получено посредством разработки полимерных матриц, включающих биоразлагаемые/биоэродируемые полимеры различных вариантов выбора и свойств (например, поли(этиленвинил)ацетат (ЭВА), сверхгидролизованный поливинилацетат (ПВА), гидроксиалкилцеллюлозу (ГПЦ), метилцеллюлозу (МЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГГГМЦ), поликапролактон, поли(гликолевую) кислоту, поли(молочную) кислоту, полиангидрид, обладающие такими свойствами молекулярной массы полимера, кристалличности полимера, отношений сополимеров, условий обработки, качества обработки поверхности, геометрической структуры, добавления эксципиентов, которые позволят усилить диффузию лекарственного средства, эрозию, растворение и осмос.

Фармацевтические композиции для глазной доставки также включают в водную композицию, которая способна образовывать гель in situ. Такая композиция содержит гелеобразующий агент в концентрации, эффективной для стимуляции образования геля при контакте с глазом или со слезной текучей средой. Приемлемые гелеобразующие агенты включают без ограничений термоотверждающиеся полимеры. Используемый в настоящем документе термин "способные к образованию геля in situ" включает не только жидкости низкой вязкости, образующие гели при контакте с глазом или со слезной текучей средой, но также включает более вязкие жидкости, такие как полутекучие или тиксотропные гели, которые проявляют существенно увеличенную вязкость или густоту геля при его введении в глаз; см., например, публикацию Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639, включенную в настоящий документ посредством ссылки с целью его идей и примеров полимеров для применения в доставке лекарственного средства в глаз.

Дозированные формы для назального или ингаляционного введения для удобства можно готовить в виде аэрозолей, растворов, суспензий, гелей или сухих порошков.

Для композиций, приемлемых и/или адаптированных для ингаляционного введения, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имела форму с уменьшенным размером частиц, полученных, например, путем микронизации. Предпочтительный размер частиц соединения с уменьшенным размером частиц (например, микронизированного) или соли определяется значением D_{50} от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мкм (например, измеряемым методом лазерной дифракции).

Аэрозольные лекарственные формы, например, для ингаляционного введения могут содержать раствор или тонкоизмельченную суспензию активного вещества в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе. Аэрозольные препараты могут быть представлены в количествах, соответствующих однократной дозе или многократным дозам, в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или повторного заполнения для применения с распылительным устройством или ингалятором. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой единое распылительное устройство, такое как назальный ингалятор однократной дозы или дозатор аэрозоля, оборудованный мерным клапаном (дозирующий ингалятор), который подлежит утилизации, как только закончится содержимое контейнера.

При включении в дозированную форму дозатора аэрозоля она предпочтительно содержит приемлемый пропеллент под давлением, такой как сжатый воздух, диоксид углерода или органический пропеллент, такой как гидрофторуглерод (ГФУ). Подходящие ГФУ пропелленты включают 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан и 1,1,1,2-тетрафторэтан. Аэрозольные дозированные формы могут также принимать форму распылителя с насосом. Аэрозоль под давлением может содержать раствор или суспензию активного соединения. Для этого может потребоваться включение дополнительных эксципиентов, например сорастворителей и/или поверхностно-активных веществ для улучшения характеристик дисперсии и го-

могенности суспензионных лекарственных форм. В лекарственные формы в виде раствора может также потребоваться добавление сорастворителей, таких как этанол.

Для фармацевтических композиций, приемлемых и/или адаптированных для ингаляционного введения, фармацевтическая композиция может представлять собой ингаляционную композицию в виде сухого порошка. Такая композиция может содержать порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль (предпочтительно в форме частиц уменьшенного размера, например в микронизированной форме) и возможно модификатор характеристик, такой как L-лейцин или другую аминокислоту и/или соль металла и стеариновой кислоты, такую как стеарат магния или стеарат кальция. Предпочтительно ингаляционная композиция в виде сухого порошка содержит сухую порошковую смесь лактозы, например моногидрата лактозы, и соединения формулы (I) или его соли. Такие композиции можно вводить пациенту, используя приемлемое устройство, такое как устройство DISKUS®, продаваемое компанией GlaxoSmithKline, например, описанное в патентном документе GB 2242134 A.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно готовить в виде текучей лекарственной формы для доставки из дозатора жидкости, например из дозатора жидкости, имеющего дозирующую насадку или дозирующее отверстие, через которые осуществляется выдача отмеренной дозы при приложении пользователем усилия к механизму насоса дозатора жидкости. Такие дозаторы жидкости обычно снабжены резервуаром для множественных отмеряемых доз текучей лекарственной формы, дозирование которой можно осуществлять при последовательных активациях насоса. Дозирующая насадка или отверстие могут быть выполнены с возможностью вставки в ноздри пользователя для дозирования спрея текучей лекарственной формы в полость носа. Дозатор жидкости упомянутого выше типа описан и проиллюстрирован в патентном документе WO-A-2005/044354.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от ряда факторов, включающих, например, возраст и массу тела пациента, точное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, характер лекарственной формы и путь введения, и в конечном счете его определяют по усмотрению лечащего врача или ветеринара. В фармацевтической композиции каждая единица дозировки для перорального или парентерального введения предпочтительно содержит от 0,01 до 3000 мг, более предпочтительно от 0,5 до 1000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. Каждая единица дозировки для назального или ингаляционного введения предпочтительно содержит от 0,001 до 50 мг, более предпочтительно от 0,01 до 5 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

Фармацевтически приемлемые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в суточной дозе для взрослого пациента, например в пероральной или парентеральной дозе от 0,01 до 3000 мг в сутки, от 0,5 до 1000 мг в сутки или от 100 до 2500 мг в сутки, либо в назальной или ингаляционной дозе от 0,001 до 50 мг в сутки или от 0,01 до 5 мг в сутки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. Это количество можно давать в однократной дозе один раз в сутки или более характерно в нескольких (например, в двух, трех, четырех, пяти или шести) субдозах в сутки таким образом, чтобы суммарная суточная доза была такой же. Эффективное количество его соли можно определить как долю от эффективного количества самого соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Комбинированные терапии согласно настоящему изобретению, таким образом, включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и применение по меньшей мере одного другого терапевтически активного средства. Предпочтительно комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного другого терапевтически активного средства. Соединение(я) формулы (I) и его (их) фармацевтически приемлемые соли и другое(ие) терапевтически активное(ые) средство(а) можно вводить совместно в одной фармацевтической композиции или по отдельности, и при введении по отдельности его можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке. Количества соединения(й) формулы (I) и его (их) фармацевтически приемлемых солей и других(ого) терапевтически активных(ого) средств(а) и относительная периодичность введения будут выбраны в целях достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта. Таким образом, в следующем аспекте изобретения предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более других терапевтически активных агентов.

Таким образом, в одном аспекте изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, согласно изобретению можно применять в комбинации или включать в комбинацию с одним или более других терапевтических средств, например, выбранных из антибиотиков, противовирусных средств, глюкокортикостероидов, антагонистов мускариновых рецепторов, бета-2-агонистов и аналогов витамина D3. В следующем воплощении изобретения соединение формулы (I) или

его фармацевтически приемлемую соль можно применять в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, приемлемым для лечения рака. Примеры таких дополнительных терапевтических средств описаны в публикации Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист, обладающий обычными навыками в данной области техники, сможет распознать, какие комбинации средств будут полезны, на основании конкретных характеристик лекарственных средств и вовлеченности рака. Дополнительные терапевтические средства, которые следует применять в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, включают без ограничений средства, ингибирующие микротрубочки (такие как дитерпеноиды и винка-алкалоиды); координационные комплексы платины; алкилирующие агенты (такие как хлорметины, оксазафосфорины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены); антибиотические средства (такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины); ингибиторы топоизомеразы II (такие как эпиподофиллотоксины); антиметаболиты (такие как аналоги пуринов и пиримидинов и антифолатные соединения); ингибиторы топоизомеразы I (такие как камптотецины; гормоны и аналоги гормонов); ингибиторы путей преобразования сигнала (такие как ингибиторы рецептора тиропсина); нерецепторные тирозинкиназные ингибиторы ангиогенеза; иммунотерапевтические средства; проапоптические средства; эпигенетические или транскрипционные модуляторы (такие как ингибиторы деацетилазы гистонов) и ингибиторы передачи сигналов клеточного цикла.

Должно быть понятно, что при введении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые обычно вводят ингаляционным, внутривенным, пероральным или интраназальными путем, полученную в результате композицию можно вводить теми же путями. Альтернативно, отдельные компоненты композиции можно вводить различными путями.

Одно воплощение изобретения охватывает комбинации, содержащие один или два других терапевтических агента.

Специалисту в данной области техники будет ясно, что, если приемлемо, другой(ие) терапевтический(ие) ингредиент(ы) можно применять в форме солей, например в виде солей щелочного металла или амина или в виде солей присоединения кислоты, либо пролекарств, либо в виде сложных эфиров, например низших алкиловых сложных эфиров, либо в виде сольватов, например гидратов, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность и/или физические характеристики, такие как растворимость, терапевтического ингредиента. Также будет ясно, что, если применимо, терапевтические ингредиенты можно применять в оптически чистой форме.

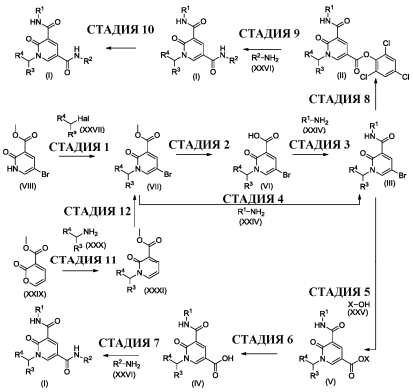
Комбинации, на которые ссылаются выше, для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтической композиции, и, следовательно, фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем представляют собой следующий аспект изобретения.

Общие пути синтеза

Соединения по изобретению могут быть получены разнообразными способами, включая стандартные химические способы. Любая определенная выше переменная будет по-прежнему иметь определенное выше значение, если не указано иное. Иллюстративные общие способы синтеза представлены на приведенных ниже схемах и могут быть легко адаптированы к получению других соединений по изобретению. Конкретные соединения по изобретению получают, как описано в разделе примеров.

Соединения формулы (I) могут быть получены, как описано в любой из приведенных ниже схем

Схема 1



где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено выше, Hal представляет собой атом хлора или брома и X представляет собой C_{1-6}алкильную группу.

В отношении стадий, показанных на схеме 1, можно использовать следующие условия реакций.

Стадия 1 представляет собой алкилирование и может быть выполнена с использованием алкил- или бензилгалогенида формулы $R^4CH(R^3)Hal$, такого как алкилбромид формулы $R^4CH(R^3)Br$, в присутствии неорганического основания, такого как гидрид натрия, в приемлемом растворителе, предпочтительно в

апротонном растворителе, таком как диметилформамид (ДМФ), тетрагидрофуран (ТГФ) или 2-Me-ТГФ, при приемлемой температуре, например при 0°C.

Стадия 2 представляет собой основной гидролиз и может быть выполнена с использованием приемлемого неорганического основания, такого как LiOH, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, такой как смесь метанола и ТГФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 3 представляет собой амидное сочетание, состоящее из двух стадий. Стадия 3а с получением хлорангидрида может быть выполнена с использованием хлорирующего агента, такого как оксалилхлорид, в присутствии приемлемого катализатора, такого как ДМФ, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ), при приемлемой температуре, например при комнатной температуре. Стадия 3б может быть выполнена с использованием аминного реагента R^1-NH_2, возможно в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 0°C.

Стадия 4 представляет собой реакцию вытеснения амина и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^1-NH_2 в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, такой как смесь воды и метанола, при приемлемой температуре, например при 50°C.

Стадия 5 представляет собой реакцию карбонилирования и может быть выполнена с использованием спиртового реагента XOH (X представляет собой C_{1-6}алкильную группу) в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия, в присутствии фосфинового лиганда, такого как dppb, в присутствии монооксида углерода, в приемлемом растворителе, таком как диметилсульфоксид (ДМСО), при приемлемой температуре, например при 100°C.

Стадия 6 представляет собой стадию гидролиза и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как NaOH или LiOH, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, например метанола и ТГФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 7 представляет собой реакцию амидного сочетания и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^2-NH_2 в присутствии приемлемого третичного амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин (DIPEA), в присутствии приемлемого реагента амидного сочетания, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), в приемлемом растворителе, таком как ДХМ или ДМФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 8 представляет собой реакцию карбонилирования и может быть выполнена с использованием металлокарбонильного комплекса, такого как дикобальтоктакарбонил, в присутствии фосфинового лиганда, такого как Xantphos, в присутствии приемлемого палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), в присутствии нуклеофильного катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP), в присутствии приемлемого растворителя, такого как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 80°C.

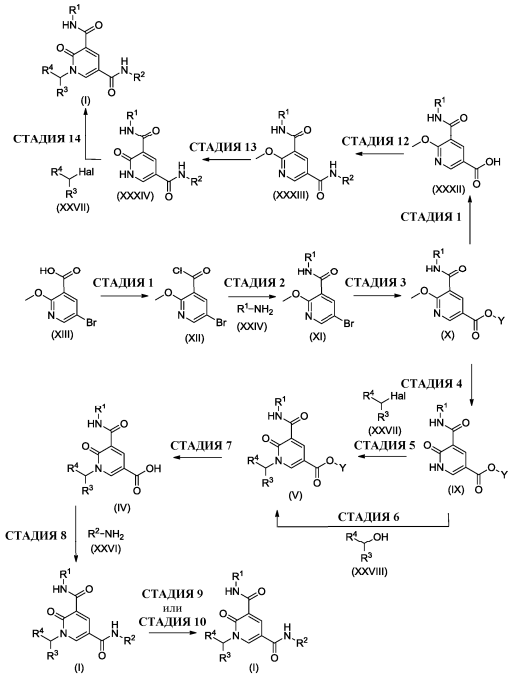
Стадия 9 представляет собой реакцию вытеснения и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^2-NH_2 в присутствии нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии приемлемого растворителя, такого как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 45°C.

Стадия 10 представляет собой возможную стадию удаления защитной группы, такой как трет-бутоксикарбонил (BOC), и может быть выполнена с использованием кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в присутствии приемлемого растворителя, такого как ДХМ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 11 представляет собой образование пиридона и может быть выполнена с использованием алкил- или бензиламина, такого как $R^4CH(R^3)NH_2$, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, например ДМФ и ТГФ, с добавлением приемлемого реагента амидного сочетания, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), приемлемого нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, и при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 12 представляет собой реакцию бромирования и может быть выполнена с использованием приемлемого реагента бромирования, такого как N-бромсукцинимид (NBS), в приемлемом растворителе, таком как 2-Me-ТГФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Схема 2



где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как описано выше, Y представляет собой C_{1-6}алкильную группу, и Hal представляет собой атом брома или хлора.

В отношении стадий, показанных на схеме 2, можно использовать следующие условия реакций.

Стадия 1 представляет собой образование хлорангидрида и может быть выполнена с использованием хлорирующего агента, такого как оксалилхлорид, в присутствии приемлемого катализатора, такого как ДМФ, в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 2 представляет собой реакцию вытеснения амина и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^1-NH_2 в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 0°C.

Стадия 3 представляет собой реакцию карбонилирования и может быть выполнена с использованием спиртового реагента YOH (Y представляет собой C_{1-6}алкильную группу) в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), в присутствии фосфинового лиганда, такого как dppb, в присутствии монооксида углерода, в приемлемом растворителе, таком как ДМСО, при приемлемой температуре, например при 100°C.

Стадия 4 представляет собой реакцию деметилирования и может быть выполнена с использованием реагента деметилирования, такого как NaI с триметилсилил (TMS)-Cl, в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 5 представляет собой алкилирование и может быть выполнена с использованием алкил- или бензилгалогенида, такого как $R^4CH(R^3)Br$ или $R^4CH(R^3)Cl$, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, при приемлемой температуре, например при 90°C.

Стадия 6 представляет собой реакцию Мицунобу и может быть выполнена с использованием спирта, такого как $R^4CH(R^3)OH$, реагента Мицунобу, такого как диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин, или 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в приемлемом растворителе, таком как толуол, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре или при 120°C.

Стадия 7 представляет собой стадию гидролиза и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как NaOH или LiOH, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, например метанола и ТГФ или 1,4-диоксана и воды, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 8 представляет собой реакцию амидного сочетания и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^2-NH_2 в присутствии приемлемого третичного амина, такого как триэтиламин или DIPEA, в присутствии приемлемого реагента амидного сочетания, такого как HATU, в приемлемом растворителе, таком как ДХМ или ДМФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 9 представляет собой необязательную стадию удаления защитной группы, такой как трет-бутоксикарбонил (BOC), и может быть выполнена с использованием кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в присутствии приемлемого растворителя, такого как ДХМ, при приемлемой темпе-

ратуре, например при комнатной температуре.

Стадия 10 представляет собой необязательное хиральное разделение с использованием приемлемой колонки для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и приемлемой системы растворителей.

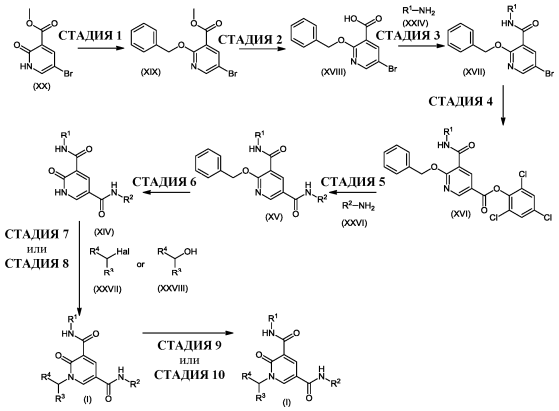
Стадия 11 представляет собой стадию гидролиза и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как NaOH или LiOH, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, например метанола и ТГФ или 1,4-диоксана и воды, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 12 представляет собой реакцию амидного сочетания и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^2-NH_2 в присутствии приемлемого третичного амина, такого как триэтиламин или DIPEA, в присутствии приемлемого реагента амидного сочетания, такого как HATU, в приемлемом растворителе, таком как ДХМ или ДМФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 13 представляет собой реакцию деметилирования и может быть выполнена с использованием реагента деметилирования, такого как NaI с триметилсилил (TMS)-Cl, в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 14 представляет собой алкилирование и может быть выполнена с использованием алкил- или бензилгалогенида, такого как $R^4CH(R^3)Br$ или $R^4CH(R^3)Cl$, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, при приемлемой температуре, например при 90°C.

Схема 3



где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как описано выше, и Hal представляет собой атом брома или хлора.

В отношении стадий, показанных на схеме 3, можно использовать следующие условия реакций.

Стадия 1 представляет собой бензилирование и может быть выполнена с использованием приемлемой соли серебра, такой как карбонат серебра, бензилгалогенида, такого как бензилбромид, приемлемого растворителя, такого как хлороформ, и нагревания, например, с обратным холодильником.

Стадия 2 представляет собой стадию гидролиза и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как NaOH или LiOH, в приемлемом растворителе или в смеси растворителей, например метанола и ТГФ или 1,4-диоксана и воды, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 3 представляет собой амидное сочетание, состоящее из двух стадий. Стадия 3а с получением хлорангидрида может быть выполнена с использованием хлорирующего агента, такого как оксалилхлорид, в присутствии приемлемого катализатора, такого как ДМФ, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ), при приемлемой температуре, например при комнатной температуре. Стадия 3б может быть выполнена с использованием аминного реагента R^1-NH_2 в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 0°C.

Стадия 4 представляет собой реакцию карбонилирования и может быть выполнена с использованием 2,4,6-трихлорфенилформиата в присутствии фосфинового лиганда, такого как Xantphos, в присутствии приемлемого палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии приемлемого растворителя, такого как толуол, при приемлемой температуре, например при 80°C.

Стадия 5 представляет собой реакцию вытеснения и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^2-NH_2 в присутствии нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии приемлемого растворителя, такого как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 45°C.

Стадия 6 представляет собой реакцию дебензилирования и может быть выполнена с использованием приемлемой кислоты, такой как ТФУ, при приемлемой температуре, например при 80°C.

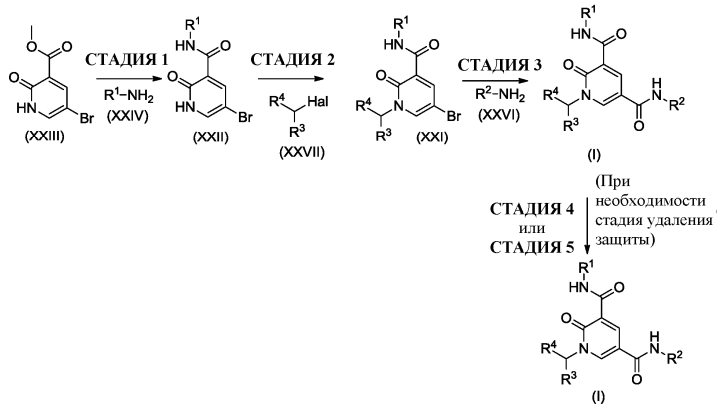
Стадия 7 представляет собой реакцию Мицунобу и может быть выполнена с использованием спирта, такого как $R^4CH(R^3)OH$, реагента Мицунобу, такого как диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин, или 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в приемлемом растворителе, таком как толуол, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре или при 120°C.

Стадия 8 представляет собой алкилирование и может быть выполнена с использованием алкил- или бензилгалогенида, такого как $R^4CH(R^3)Br$ или $R^4CH(R^3)Cl$, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, при приемлемой температуре, например при 90°C.

Стадия 9 представляет собой необязательную стадию удаления защитной группы, такой как третбутоксикарбонил (BOC), и может быть выполнена с использованием кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в присутствии приемлемого растворителя, такого как ДХМ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Стадия 10 представляет собой необязательную стадию удаления защитной группы с отщеплением сульфонамидной группы, такой как тозил, и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как карбонат цезия, в присутствии приемлемого растворителя или смеси растворителей, например метанола и ТГФ, при приемлемой температуре, например при 70°C.

Схема 4



где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как описано выше, и Hal представляет собой атом хлора или брома.

В отношении стадий, показанных на схеме 4, можно использовать следующие условия реакций.

Стадия 1 представляет собой реакцию вытеснения амина и может быть выполнена с использованием аминного реагента R^1-NH_2 в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, при приемлемой температуре, например при температуре образования флегмы.

Стадия 2 представляет собой алкилирование и может быть выполнена с использованием алкил- или бензилгалогенида, такого как $R^4CH(R^3)Br$ или $R^4CH(R^3)Cl$, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как метанол или ДМФ при приемлемой температуре, например при 65°C или 90°C.

Стадия 3 представляет собой реакцию аминокарбонилирования и может быть выполнена с использованием аминного реагента, такого как R^2-NH_2, металлокарбонильного комплекса, такого как дикобальтоктакарбонил, в присутствии фосфинового лиганда, такого как Xantphos или Catacxium A, в присутствии приемлемого палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), в присутствии приемлемого нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, в присутствии приемлемого растворителя, такого как 1,4-диоксан или ТГФ, при приемлемой температуре, например при 80°C.

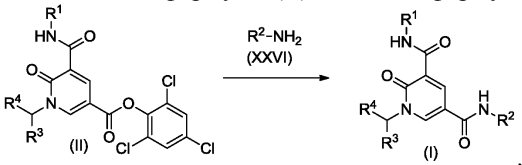
Стадия 4 представляет собой необязательную стадию удаления защитной группы с отщеплением сульфонамидной группы, такой как тозил, и может быть выполнена с использованием неорганического основания, такого как карбонат цезия, в присутствии приемлемого растворителя или смеси растворителей, например метанола и ТГФ, при приемлемой температуре, например при 70°C.

Стадия 5 представляет собой необязательную стадию удаления защитной группы, такой как BOC, и может быть выполнена с использованием приемлемой кислоты, такой как ТФУ, в присутствии приемлемого растворителя, такого как ДХМ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре.

Соединения формул (VIII), (XIII), (XX), (XXIII) и (XXIX) имеются в продаже, например, от компаний Sigma Aldrich, Fluorochem, Apollo Scientific или CombiBlocks. Соединения формул R^1-NH_2, XOH, R^2-NH_2 $R^4CH(R^3)OH$, $R^3CH(R^3)NH_2$ и $R^4CH(R^3)Hal$ либо имеются в продаже от упомянутых выше поставщиков, либо могут быть получены способами, хорошо известными на уровне техники или описанными в настоящем документе.

Соответственно в одном воплощении изобретения предложен способ получения соединения фор-

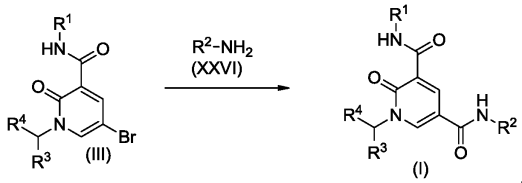
мулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (II) с амином формулы (XXVI)



,

где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе выше; в присутствии нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в присутствии приемлемого растворителя, такого как ТГФ, при приемлемой температуре, например при 45°C. За этой стадией может при необходимости следовать удаление какой-либо защитной группы с последующим получением соли при необходимости.

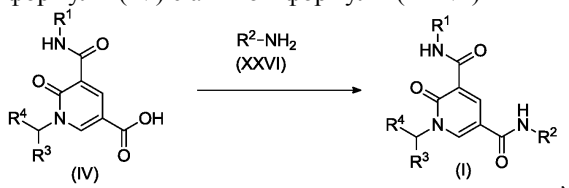
Во втором воплощении изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (III) с амином формулы (XXVI)



,

где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе выше; в присутствии металлокарбонильного комплекса, такого как дикобальтоктакарбонил, в присутствии фосфинового лиганда, такого как Xantphos или Catacxium A, в присутствии приемлемого нуклеофильного катализатора, такого как DMAP, в присутствии приемлемого растворителя, такого как 1,4-диоксан или ТГФ, при приемлемой температуре, например при 80°C. За этой стадией может при необходимости следовать удаление какой-либо защитной группы с последующим получением соли при необходимости.

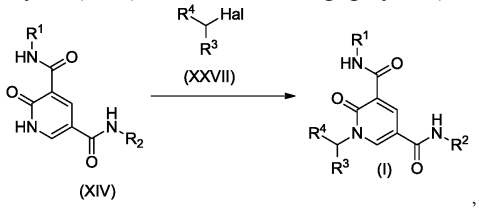
В третьем воплощении изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (IV) с амином формулы (XXVI)



,

где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе выше; в присутствии реагента амидного сочетания, такого как HATU, третичного амина, такого как триэтиламин или DIPEA, в присутствии приемлемого растворителя, такого как ДХМ или ДМФ, при приемлемой температуре, например при комнатной температуре. За этой стадией может при необходимости следовать удаление какой-либо защитной группы с последующим получением соли при необходимости.

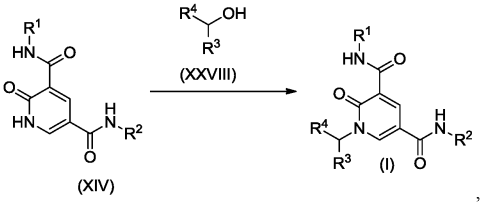
В четвертом воплощении изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (XIV) с соединением формулы (XXVII)



,

где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе выше, и Hal представляет собой атом хлора или брома; в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, при приемлемой температуре, например при 90°C. За этой стадией может при необходимости следовать удаление какой-либо защитной группы с последующим получением соли при необходимости.

В пятом воплощении изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (XIV) с соединением формулы (XXVIII)



,

R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе выше; в присутствии реагента Мицунобу, такого как 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил или DIAD, в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин, в приемлемом растворителе, таком как толуол, при приемлемой температуре, например при 120°C или при комнатной температуре. За этой стадией может при необходимости следовать удаление какой-либо защитной группы с последующим получением соли при необходимости.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что защита одной или более функциональных групп описанных выше соединений может иметь преимущество. Примеры защитных групп и средств их удаления можно найти в кн. T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006), включенной в настоящий документ посредством ссылки в отношении таких методик.

Подходящие защитные группы амина включают ацил (например, ацетил), карбамат (например, 2',2',2'-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил) и арилалкил (например, бензил), которые могут быть удалены путем отщепления, опосредованного кислотой (например, с использованием кислоты, такой как соляная кислота в диоксане или трифторуксусная кислота в дихлорметане), или путем восстановления (например, гидрогенолиза бензильной или бензилоксикарбонильной группы или восстановительного удаления 2',2',2'-трихлорэтоксикарбонильной группы с использованием цинка в уксусной кислоте) по мере необходимости. Другие приемлемые защитные группы амина включают трифторацетил (-C(O)CF_3), который можно удалить путем гидролиза, катализируемого основанием.

Понятно, что в любом из описанных выше путей точный порядок стадий синтеза, посредством которых в молекулу вводят различные группы и группировки, может быть изменен. Навыки практикующего специалиста в данной области техники позволяют обеспечить, чтобы группы или группировки, введенные на одной стадии процесса, не подвергались влиянию последующих преобразований и реакций, и соответствующим образом выбрать порядок стадий синтеза.

Некоторые описанные выше промежуточные соединения образуют еще один дополнительный аспект изобретения.

Для любых из описанных в настоящем документе выше реакций или процессов можно использовать традиционные способы нагревания и охлаждения, например масляные бани с регулируемой температурой или нагревательные блоки с регулируемой температурой и соответственно ледяные бани с солью или бани из сухого льда и ацетона. Можно использовать традиционные способы выделения, например экстракцию из водных или неводных растворителей в неводные или водные растворители. Можно использовать традиционные способы высушивания органических растворителей, растворов или экстрактов, такие как перемешивание с безводным сульфатом магния или с безводным сульфатом натрия или пропускание через гидрофобную фритту. По мере необходимости можно использовать традиционные способы очистки, например кристаллизацию и хроматографию, например хроматографию на силикагеле или обращенно-фазовую хроматографию. Кристаллизацию можно выполнять с использованием традиционных растворителей, таких как этилацетат, метанол, этанол или бутанол, или их водных смесей. Понятно, что конкретные периоды времени и температуры реакций можно, как правило, определить с помощью методов мониторинга реакций, например тонкослойной хроматографии и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС).

Примеры

Общие способы.

Общие сведения об экспериментах.

Все температуры указаны в °C.

Используемые в настоящем документе символы и правила, применяемые в этих процессах, схемах и примерах, согласованы с используемыми в современной научной литературе, например в Journal of the American Chemical Society. Если не указано иное, все исходные вещества были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки. В частности, в примерах и во всем тексте описания могут быть использованы следующие сокращения.

Сокращения:

AcOH - уксусная кислота,

BBr_3 - трибромид бора,

BOC/Boc - трет-бутоксикарбонил,

BuLi - бутиллитий,

Cs_2CO_3 - карбонат цезия,

$CHCl_3$ - хлороформ,

карбонил кобальта - дикобальтоктакарбонил,

CV - объем колонки (column volume),

ДМСО-d_6 - дейтерированный диметилсульфоксид,

ДХМ - дихлорметан,

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат,

DIBAL-H - диизобутилалюмогидрид,

DIPEA - диизопропилэтиламин,

DMAP - 4-диметиламинопиридин,
ДМФ - диметилформамид,
ДМСО - диметилсульфоксид,
DPPA - дифенилфосфорилазид,
dppb - 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутан,
EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,
Et_3N - триэтиламин,
EtOAc - этилацетат,
ч - час(ы),
HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат,
HCl - соляная кислота,
HCO_2H - муравьиная кислота,
IPA - изопропиловый спирт,
Isolera - система очистки Biotage Flash,
K_2CO_3 - карбонат калия,
KOH - гидроксид калия
ЖХМС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,
LiOH - гидроксид лития,
М - молярность (концентрация),
MDAP - автоматическая препаративная хроматография с масс-спектрометрией (Mass Directed Auto-Prep)
MeCN - ацетонитрил,
MeI - метилйодид,
MeOH - метанол,
2-Me-ТГФ - 2-метилтетрагидрофуран,
$MgSO_4$ - сульфат магния,
мин - минута(ы),
MTBE - метил-трет-бутиловый эфир,
н. - нормальность (концентрация),
N_2 - азот,
Na_2CO_3 - карбонат натрия,
NaI - йодид натрия,
NaH - гидрид натрия,
NaOH - гидроксид натрия,
$Na(OAc)_3BH$ - триацетоксиборгидрид натрия,
Na_2SO_4 - сульфат натрия,
NBS - N-бромсукцинимид,
NEt_3 - триэтиламин,
NMP - N-метил-2-пирролидон,
NUT - ядерный белок в семеннике,
Pd/C - палладий на углероде,
PPh_3 - трифенилфосфин,
КДК - круглодонная колба,
Rt - время удерживания,
кт - комнатная температура,
нас. - насыщенный,
SCX - сильный катионообменный сорбент для твердофазной экстракции (ТФЭ) Isolute,
SiO_2 - диоксид кремния,
SNAP - картридж для флэш-хроматографии Biotage (силикагель),
SP4 - система очистки Biotage Flash,
ТФЭ - твердофазная экстракция,
TBME - трет-бутилметиловый эфир,
Tf_2O - трифторметансульфоновый ангидрид,
ТФУ - трифторуксусная кислота,
ТГФ - тетрагидрофуран,
TMSCl/TMS-Cl - триметилсилилхлорид,
ТСХ - тонкослойная хроматография,
Ts - тозил,
СВЭЖХ - сверхэффективная жидкостная хроматография,
XantPhos - 1,1'-(9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-[1,1-дифенилфосфин].

Названия описанных ниже соединений получены с использованием программы названий соединений ACD Name Pro 6.02 или с использованием функции наименований программы ChemDraw Ultra 12.0.

Методология ЖХМС.

Способ с муравьиной кислотой.

Условия ЖХ.

Анализ СВЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50 мм×внутренний диаметр 2,1 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 1,7 мкм) при 40°C.

Используемые растворители представляли собой:

A=0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде,

B=0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Используемый градиент представлял собой

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% A	% B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой детектирование суммированного сигнала длины волны от 210 до 350 нм.

Условия МС.

Масс-спектрометр: Waters ZQ.

Режим ионизации: чередование сканирования в режиме положительного и отрицательного электрораспыления.

Диапазон сканирования: от 100 до 1000 единиц атомной массы (а.е.м.).

Время сканирования: 0,27 с.

Перерыв между сканированиями: 0,10 с.

Способ с высоким pH.

Условия ЖХ.

Анализ СВЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50 мм×внутренний диаметр 2,1 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 1,7 мкм) при 40°C.

Используемые растворители представляли собой:

A=10 мМ раствор гидрокарбоната аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака,

B=ацетонитрил.

Используемый градиент представлял собой:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% A	% B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой детектирование суммированного сигнала длины волны от 210 до 350 нм.

Условия МС.

Масс-спектрометр: Waters ZQ.

Режим ионизации: чередование сканирования в режиме положительного и отрицательного электрораспыления.

Диапазон сканирования: от 100 до 1000 единиц атомной массы (а.е.м.).

Время сканирования: 0,27 с.

Перерыв между сканированиями: 0,10 с.

Способ с ТФУ.

Условия ЖХ.

Анализ СВЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50 мм×внутренний диаметр 2,1 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 1,7 мкм) при 40°C.

Используемые растворители представляли собой:

A=0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в воде,

B=0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Используемый градиент представлял собой:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% A	% B
0	1	95	5
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	95	5

УФ-детектирование представляло собой детектирование суммированного сигнала длины волны от 210 до 350 нм.

Условия МС.

Масс-спектрометр: Waters ZQ.

Режим ионизации: поочередное сканирование в режиме положительного и отрицательного электрораспыления.

Диапазон сканирования: от 100 до 1000 единиц атомной массы (а.е.м.).

Время сканирования: 0,27 с.

Перерыв между сканированиями: 0,10 с.

Общие способы очистки MDAP.

Ниже перечислены примеры способов автоматической препаративной хроматографии с масс-спектрометрией (mass-directed autopreparative chromatography, MDAP), которые использованы или могут быть использованы при очистке соединений.

MDAP (с высоким pH): анализ ВЭЖХ проводили на колонке CSH C18 (150 мм×внутренний диаметр 30 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 10 мМ раствором бикарбоната аммония в воде, доведенным до pH 10 раствором аммиака (растворитель A), и ацетонитрилом (растворитель B), используя градиент элюции от 0 до 100% растворителя B в течение 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой детектирование усредненного сигнала длины волны от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, используя поочередное сканирование в режиме положительного и отрицательного электрораспыления. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

MDAP (с муравьиной кислотой): анализ ВЭЖХ проводили на колонке CSH C18 (150 мм×внутренний диаметр 30 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель A) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя градиент элюции от 0 до 100% растворителя B в течение 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой детектирование усредненного сигнала длины волны от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, используя поочередное сканирование в режиме положительного и отрицательного электрораспыления. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

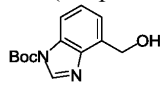
MDAP (с ТФУ): анализ ВЭЖХ проводили на колонке CSH C18 (150 мм×внутренний диаметр 30 мм, диаметр частиц наполнителя колонки 5 мкм) при температуре окружающей среды, элюируя 0,1% об./об. раствором трифторуксусной кислоты в воде (растворитель A) и 0,1% об./об. раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (растворитель B), используя градиент элюции от 0 до 100% растворителя B в течение 15 или 25 мин.

УФ-детектирование представляло собой детектирование усредненного сигнала длины волны от 210 до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, используя поочередное сканирование в режиме положительного и отрицательного электрораспыления. Данные ионизации округляли до ближайшего целого числа.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Спектры снимали на приборе ЯМР 400 или 600 МГц, либо при 302 K, либо при 392-393 K для спектров VT.

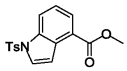
Промежуточное соединение 1. трет-Бутил-4-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



К раствору (1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метанола (200 мг, 1,350 ммоль, имеется в продаже, например, от Apollo Scientific) в смеси ацетонитрила (10,799 мл) и воды (2,70 мл) добавляли бикарбонат натрия (227 мг, 2,70 ммоль) и Boc_2O (0,431 мл, 1,856 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при кт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (3×25 мл). На ЖХМС выявлено, что кислотные промывки содержали некоторое количество продукта, и водную фазу концентрировали в вакууме, после чего экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные этилацетатные части промывали водой (25 мл) и раствором хлорида натрия (25 мл), после чего высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт наносили в дихлорметане на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-60% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции выпаривали в вакууме с получением желтой смолы. Колбу обрабатывали ультразвуком с эфиром и выпаривали еще раз. Продукт дополнительно высушивали в вакууме с получением очищенного продукта трет-бутил-4-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (262 мг, 1,055 ммоль, выход 78%) в виде желтой смолы.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=249,0.

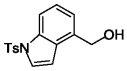
Промежуточное соединение 2. Метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилат



Метил-1H-индол-4-карбоксилат (750 мг, 4,28 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) растворяли в ДМФ (13,591 мл) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями гидрид натрия (205 мг, 5,14 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли тозил-Cl (979 мг, 5,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды по каплям (3,86 мл, 214 ммоль), после чего наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (140 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (2056 мг). Остаток наносили в сухом состоянии на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-25% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата (1039 мг, 3,15 ммоль, выход 73,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,29 мин, $[MH]^+$=330,0.

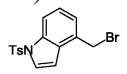
Промежуточное соединение 3. (1-Тозил-1H-индол-4-ил)метанол



Раствор метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата (1016 мг, 3,08 ммоль) в ДХМ (30,361 мл) охлаждали до -78°C и добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в толуоле, 13,57 мл, 13,57 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч, а затем еще 40 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (0,125 мл, 3,08 ммоль), при этом она еще находилась при температуре -78°C, а затем ее оставляли для подогрева при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором виннокислого калия-натрия (60 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (913 мг). Остаток наносили в дихлорметане на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта (1-тозил-1H-индол-4-ил)метанола (901 мг, 2,84 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[M+Na]^+$=324,0.

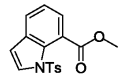
Промежуточное соединение 4. 4-(Бромметил)-1-тозил-1H-индол



(1-Тозил-1H-индол-4-ил)метанол (500 мг, 1,659 ммоль) и HBr (3995 мкл, 48% в воде, 33,2 ммоль) нагревали при 80°C, проводя мониторинг по ЖХМС. Начальная ЖХМС показала образование продукта, и реакционную смесь нагревали дополнительно в течение 4 ч. Реакционную смесь наливали на воду (10 мл), и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта 4-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (564 мг, 1,316 ммоль, выход 79%) в виде пурпурного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,35 мин, $[M-H]^-$=362,0, 364,0.

Промежуточное соединение 5. Метил-1-тозил-1H-индол-7-карбоксилат

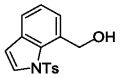


Метил-1H-индол-7-карбоксилат (1 г, 5,71 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Apollo Scientific) растворяли в ДМФ (18,12 мл) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями гидрид натрия (0,251 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 6,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли тозил-Cl (1,197 г, 6,28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли порциями дополнительную порцию гидрида натрия (0,114 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 2,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. В этот момент добавляли дополнительную порцию тозил-Cl (0,544 г, 2,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды по каплям (5,14 мл, 285 ммоль). Реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (100 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (2158 мг). Остаток наносили в сухом состоянии на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-25%

этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта метил-1-тозил-1H-индол-7-карбоксилата (1159 мг, 3,52 ммоль, выход 61,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,18 мин, $[MH]^+$=330,0.

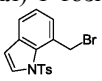
Промежуточное соединение 6. (1-Тозил-1H-индол-7-ил)метанол



Раствор метил-1-тозил-1H-индол-7-карбоксилата (1117 мг, 3,39 ммоль) в ДХМ (33,913 мл) охлаждали до -78°C и добавляли по каплям DIBAL-H (14,92 мл, 1 М в толуоле, 14,92 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (6,04 мл, 149 ммоль) еще при -78°C, а затем оставляли для подогрева до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли раствором виннокислого калия-натрия (60 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (1065 мг). Остаток вносили в дихлорметан и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением прозрачного масла. Продукт высушивали на воздухе с получением (1-тозил-1H-индол-7-ил)метанола (901 мг, 2,84 ммоль, выход 84%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[M-H]^-$=300,1.

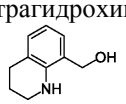
Промежуточное соединение 7. 7-(Бромметил)-1-тозил-1H-индол



(1-Тозил-1H-индол-7-ил)метанол (500 мг, 1,659 ммоль) и HBr (3995 мкл, 48% в воде, 33,2 ммоль) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку с агломератом и промывали водой. Собранный осадок растворяли в дихлорметане (100 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта 7-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (602 мг, 1,322 ммоль, выход 80%) в виде темно-красного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,34 мин, $[MH]^+$=364,0, 366,0.

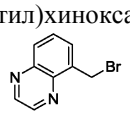
Промежуточное соединение 8. (1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-8-ил)метанол



К 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбоновой кислоте (500 мг, 2,82 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (8,47 мл, 1 М в ТГФ, 8,47 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Добавляли дополнительную порцию комплекса борана с тетрагидрофураном (2,82 мл, 1 М в ТГФ, 2,82 ммоль), и перемешивание продолжали в течение следующих 3 ч. Реакционную смесь гасили смесью метанола (10 мл, 247 ммоль) и соляной кислоты (10 мл, 1 М, 10,00 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при кт. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали $NaHCO_3$ (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл), органические слои промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением неочищенного продукта (около 450 мг) в виде оранжевого масла. Продукт наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта (1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метанола (185 мг, 1,077 ммоль, выход 38,2%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,40 мин, $[MH]^+$=164,1.

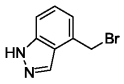
Промежуточное соединение 9. 5-(Бромметил)хиноксалин



5-Метилхиноксалин (0,180 мл, 1,387 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich), NBS (289 мг, 1,624 ммоль), бензоилпероксид (37 мг, 0,153 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные порции NBS (260 мг, 1,461 ммоль) и бензоилпероксида (31 мг, 0,128 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительных 2 ч. Раствор концентрировали с получением 1,1 г коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюция 0-100% диэтиловый эфир/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 5-(бромметил)хиноксалина (310 мг, 0,882 ммоль, выход 63,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=223, 225.

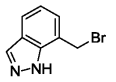
Промежуточное соединение 10. 4-(Бромметил)-1H-индазола гидробромид



(1H-Индазол-4-ил)метанол (202 мг, 1,363 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Apollo Scientific) и HBr (3,3 мл, 48% в воде, 27,4 ммоль) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Полученную в результате суспензию оставляли для охлаждения до кт, фильтровали в вакууме, промывали холодной водой и высушивали в вакуумной печи с получением 4-(бромметил)-1H-индазола гидробромида (213 мг, 0,657 ммоль, выход 48,2%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,85 мин, $[MH]^+$=211,213.

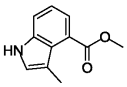
Промежуточное соединение 11. 7-(Бромметил)-1H-индазола гидробромид



(1H-Индазол-7-ил)метанол (250 мг, 1,687 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) и HBr (4 мл, 48% в воде, 33,2 ммоль) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Полученную в результате суспензию оставляли для охлаждения до кт, фильтровали в вакууме, промывали холодной водой и высушивали в вакуумной печи с получением 7-(бромметил)-1H-индазола гидробромида (449 мг, 1,307 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=211,213.

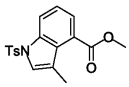
Промежуточное соединение 12. Метил-3-метил-1H-индол-4-карбоксилат



К 3-метил-1H-индол-4-карбоновой кислоте (400 мг, 2,283 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Apollo Scientific) в метаноле (20,757 мл) добавляли серную кислоту (0,127 мл, 2,260 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (65°C) в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и оставляли стоять в течение 5 дней. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали водой (2×10 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла (434 мг). Образец наносили в ДХМ на картридж 25 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-50% диэтиловый эфир/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с выделением чистого продукта. Желаемый продукт метил-3-метил-1H-индол-4-карбоксилат (279 мг, 1,401 ммоль, выход 61,4%) был получен в виде светло-зеленого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=190,1.

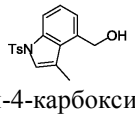
Промежуточное соединение 13. Метил-3-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилат



Метил-3-метил-1H-индол-4-карбоксилат (266 мг, 1,406 ммоль) растворяли в ДМФ (3,515 мл) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (73,1 мг, 1,828 ммоль)). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли тозил-Cl (322 мг, 1,687 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили острожным добавлением воды (1 мл, 55,5 ммоль). Было отмечено осаждение продукта, и реакционную смесь фильтровали, промывали водой с выделением светло-зеленого твердого вещества. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением желаемого продукта метил-3-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата (444 мг, 1,228 ммоль, выход 87%) в виде светло-зеленого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,31 мин, $[MH]^+$=344,0.

Промежуточное соединение 14. (3-Метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанол

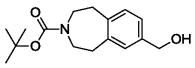


Раствор метил-3-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата (430 мг, 1,252 ммоль) в ДХМ (6,261 мл) охлаждали до -78°C и добавляли по каплям DIBAL-H (2355 мкл, 5,51 ммоль, 2,34 М в толуоле) в течение 30 мин, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (1520 мкл, 37,6 ммоль), а затем ее оставляли для подогрева до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли раствором виннокислого калия-натрия (20 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту, затем выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (481 мг). Образец наносили в ДХМ на картридж SNAP (25 г) и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-62% этилацетат/циклогексан. Фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта (3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанола

(311 мг, 0.966 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,12 мин, не ионизируется при корректном $[MH]^+$.

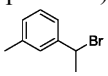
Промежуточное соединение 15. трет-Бутил-7-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат



К 3-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-карбоновой кислоте (200 мг, 0,686 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Pharmablock) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (2,1 мл, 1 М в ТГФ, 2,100 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением трет-бутил-7-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (184 мг, 0,597 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,03 мин, $[M+Na]^+$=300,1.

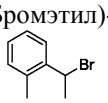
Промежуточное соединение 16. (+/-)-1-(1-Бромэтил)-3-метилбензол



1-(Метатолуил)этанол (200 мг, 1,469 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar) растворяли в ДХМ (5,9 мл) и перемешивали при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (0,06 мл, 0,636 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем оставляли для медленного подогрева до кт. Раствор гасили нас. водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водный слой экстрагировали ДХМ (3×20 мл), и объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением (+/-)-1-(1-бромэтил)-3-метилбензола (250 мг, 1,130 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 7.20-7.34 (m, 3H), 7.11 (d, J=7.3 Гц, 1H), 5.44 (q, J=6.8 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (d, J=6.8 Гц, 3H).

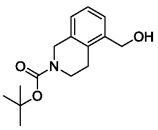
Промежуточное соединение 17. (+/-)-1-(1-Бромэтил)-2-метилбензол



1-(Ортотолуил)этанол (513 мг, 3,77 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar) растворяли в ДХМ (5 мл) и перемешивали при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (0,142 мл, 1,507 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем оставляли для медленного подогрева до кт. Добавляли по каплям следующую порцию PBr_3 (0,355 мл, 3,77 ммоль) при кт, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Раствор гасили нас. водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водный слой экстрагировали ДХМ (3×20 мл), и объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением (+/-)-1-(1-бромэтил)-2-метилбензола (670 мг, 2,69 ммоль, выход 71,5%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 7.54-7.60 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H), 5.62 (q, J=6.8 Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (d, J=6.8 Гц, 3H).

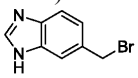
Промежуточное соединение 18. трет-Бутил-5-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты (113 мг, 0,407 ммоль, имеется в продаже, например, от компании ASW MedChem) в ТГФ 91 мл) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (1,2 мл, 1 М в ТГФ, 1,200 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 600 мг бесцветного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-5-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (110 мг, 0,376 ммоль, выход 92%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH-tBu]^+$=208.

Промежуточное соединение 19. 6-(Бромметил)-1H-бензо[d]имидазол

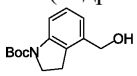


1H-Бензо[d]имидазол-6-ил)метанол (205 мг, 1,384 ммоль, имеется в продаже, например, от компа-

нии Fluorochem) и HBr (3,4 мл, 48% в воде, 28,2 ммоль) нагревали при 80°C в течение 30 мин. Доводили pH раствора до pH 9 раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 6-(бромметил)-1H-бензо[d]имидазола (90 мг, 0,341 ммоль, выход 24,66%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 8.24 (s, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, J=8.3, 1.2 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H).

Промежуточное соединение 20. трет-Бутил-4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилат

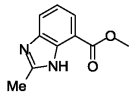


Индолин-4-илметанол (301 мг, 2,018 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли Boc-ангидрид (660 мг, 3,03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали ДХМ (2×10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением оранжевого масла (776 мг). Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилата (472 мг, 1,704 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=194.1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 7.52 (ушир. s., 1H), 7.12 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.95 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.05 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.42 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.91 (t, J=8.7 Гц, 2H), 3.00 (t, 1=8.7 Гц, 2H) 1.50 (s, 9H).

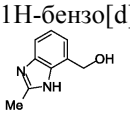
Промежуточное соединение 21. Метил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат



К 2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновой кислоте (500 мг, 2,84 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) в метаноле (30 мл) добавляли серную кислоту (2,84 мл, 53,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь оставляли стоять при кт на 3 дня. Реакционную смесь подщелачивали водным аммиаком при 65°C. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (410 мг, 2,156 ммоль, выход 76%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,35 мин, $[MH]^+$=191,2.

Промежуточное соединение 22. (2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метанол

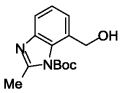


В атмосфере азота боргидрид лития (85 мг, 3,88 ммоль) и метанол (4 мл, 99 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Затем к смеси добавляли метил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (410 мг, 2,156 ммоль) в ТГФ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в инертном атмосфере. Реакционную смесь гасили водой и 2 М соляной кислотой. Затем реакционную смесь распределяли между водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме с получением, в основном, непрореагировавшего исходного вещества (ИВ). К неочищенному выделенному образцу (500 мг) добавляли по каплям DIBAL-H (1,812 мл, 25% в толуоле, 2,69 ммоль) в растворе в безводном ДХМ (20 мл), охлажденном до 0°C. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 0°C на 1 ч в атмосфере азота. К раствору добавляли дополнительное количество DIBAL-H (1,812 мл, 25% в толуоле, 2,69 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на ночь. К раствору медленно добавляли метанол (4 мл, 99 ммоль), а затем раствор виннокислого калия-натрия (40 мл), и смесь оставляли для перемешивания на 40 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), а затем раствором хлорида натрия (40 мл).

Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (250 мг, 1,541 ммоль, 71,5%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,48 мин, $[MH]^+$=163,1.

Промежуточное соединение 23. трет-Бутил-7-(гидроксиметил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

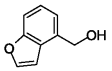


К раствору (2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метанола (250 мг, 1,541 ммоль) в смеси ацетонитрила (11 мл) и воды (2,75 мл) добавляли Boc_2O (0,501 мл, 2,158 ммоль) и бикарбонат натрия (259 мг, 3,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и промывали 10 % водным раствором лимонной кислоты (3×25 мл). Водный слой экстрагировали

этилацетатом (3×25 мл). Объединенные этилацетатные части промывали водой (25 мл) и раствором хлорида натрия (25 мл), после чего высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт наносили в дихлорметане на картридж SNAP (25 г) и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции выпаривали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (128 мг, 0,488 ммоль, выход 31,7%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=263,1.

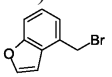
Промежуточное соединение 24. Бензофуран-4-илметанол



К бензофуран-4-карбоновой кислоте (50 мг, 0,308 ммоль, имеется в продаже, например, от компании J&W PharmLab) в ТГФ (1 мл) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (0,47 мл, 1 М в ТГФ, 0,470 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 50 мг бесцветного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя 0-50% EtOAc/циклогексан), надлежащие фракции концентрировали с получением бензофуран-4-илметанола (37 мг, 0,225 ммоль, выход 72,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[M-OH]^+$=131,1.

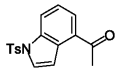
Промежуточное соединение 25. 4-(Бромметил)бензофуран



Бензофуран-4-илметанол (35 мг, 0,236 ммоль) растворяли в смеси диэтилового эфира (1 мл) и ДХМ (1 мл) в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (0,04 мл, 0,424 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2. Через 30 мин ТСХ (с элюцией 50:50 EtOAc:вода) показала полное преобразование в неполярный продукт. Раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту с получением 4-(бромметил)бензофурана (41 мг, 0,117 ммоль, выход 49,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,15 мин, продукт не ионизируется при корректном значении $[MH]^+$.

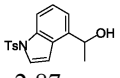
Промежуточное соединение 26. 1-(1-Тозил-1H-индол-4-ил)этанон



1-(1H-Индол-4-ил)этанон (505 мг, 3,17 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Activate Scientific) растворяли в ДМФ (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли порциями гидрид натрия (167 мг, 4,18 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли тозил-Cl (726 мг, 3,81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (140 мг, 3,50 ммоль, 60% в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли тозил-Cl (721 мг, 3,78 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и оставляли стоять на ночь. Эту смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 1,33 г коричневого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этанона (899 мг, 2,58 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,23 мин, $[MH]^+$=314,0.

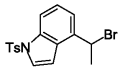
Промежуточное соединение 27. (+/-)-1-(1-Тозил-1H-индол-4-ил)этанол



1-(1-Тозил-1H-индол-4-ил)этанон (899 мг, 2,87 ммоль) растворяли в метаноле (9 мл) в атмосфере N_2. Добавляли боргидрид натрия (170 мг, 4,49 ммоль), и реакционную смесь оставляли для подогрева до кт. После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (121 мг, 3,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Это вещество распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 1,05 г неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этанола (862 мг, 2,460 ммоль, выход 86%) в виде желтого масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,12 мин, $[M-H]^-$=314,1.

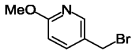
Промежуточное соединение 28. (+/-)-4-(1-Бромэтил)-1-тозил-1H-индол



1-(1-Тозил-1H-индол-4-ил)этанол (160 мг, 0,507 ммоль) растворяли в смеси диэтилового эфира (1 мл) и ДХМ (1 мл) в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (0,07 мл, 0,742 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество PBr_3 (0,07 мл, 0,742 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество PBr_3 (0,07 мл, 0,742 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали Et_2O (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 4-(1-бромэтил)-1-тозил-1H-индола (275 мг, 0,509 ммоль, выход 100%) в виде розового твердого вещества, которое использовали для дальнейшего синтеза в неочищенном виде.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,32 мин, продукт не ионизируется при корректном $[MH]^+$.

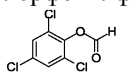
Промежуточное соединение 29. 5-(Бромметил)-2-метоксипиридин



(6-Метоксипиридин-3-ил)метанол (250 мг, 1,797 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) растворяли в хлороформе (20 мл) в 50 мл круглодонной колбе, открытой в атмосферу, и медленно добавляли трифторид фосфора (0,188 мл, 1,989 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×30 мл), и органические слои объединяли, промывали раствором хлорида натрия (30 мл), пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Полученное в результате масло вносили в ДХМ и очищали хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-40% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением соединения, указанного в заголовке (160 мг, 0,792 ммоль, выход 44,1%), в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,93 мин, $[MH]^+$=202.

Промежуточное соединение 30. 2,4,6-Трихлорфенилформиат



Муравьиную кислоту (57,3 мл, 1519 ммоль)и уксусный ангидрид (115 мл, 1216 ммоль) перемешивали и нагревали до 60°C в течение 1,5 ч, затем оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды. Полученный в результате раствор наливали в колбу, содержащую 2,4,6-трихлорфенол (30 г, 152 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) и ацетат натрия. Смесь перемешивали в течение 3,5 ч, разбавляли толуолом (300 мл), промывали водой (2×200 мл), высушивали сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния в вакууме с получением белых игольчатых кристаллов (32,45 г).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,15 мин, $[M+Na]^+$=249,8.

Промежуточное соединение 31. трет-Бутил-((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамат

(1S,2S)-2-Метилциклопропанкарбоновую кислоту (200 мг, 1,998 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и триэтиламин (0,9 мл, 6,46 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (4 мл). Добавляли дифенилфосфорилазид (0,47 мл, 2,181 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C. За реакцией следили по ТСХ (элюция 50:50 EtOAc:циклогексан, визуализация нингидрином). Через 2 ч ТСХ показала образование продукта меньшей полярности, а также остаточного ИВ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. Раствор распределяли между EtOAc (10 мл) и раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 1,08 г желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамата (223 мг, 1,172 ммоль, выход 58,7%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

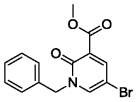
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 2.05-2.14 (m, 1H), 1.43 (ушир. s., 9H), 1.04 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.78 (m, J=8.9, 6.0, 6.0, 3.1 Гц, 1H), 0.59 (dt, J=8.9, 4.3 Гц, 1H), 0.39 (q, J=6.0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 32. (1S,2S)-2-Метилциклопропанамина гидрохлорид

трет-Бутил-((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамат (215 мг, 1,256 ммоль) перемешивали в 4 М растворе HCl в диоксане (16 мл, 64,0 ммоль). За реакцией следили по ТСХ (50:50 EtOAc:циклогексан, визуализация нингидрином). Через 30 мин раствор концентрировали с получением (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорида (151 мг, 1,123 ммоль, выход 89%) в виде беловатого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.27 (ушир. s., 3H), 2.25 (ушир. s., 1H), 1.06-1.18 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.85 (ddd, J=9.4, 5.6, 3.8 Гц, 1H), 0.48 (dt, J=7.5, 5.9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 33. Метил-1-бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

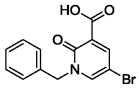


Гидрид натрия (5,17 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 129 ммоль) добавляли к раствору метил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбоксилата (25 г, 108 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) в смеси ДМФ (200 мл) и ТГФ (200 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин с получением густой суспензии. Добавляли бензилбромид (14,10 мл, 119 ммоль), и смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч, оставляли для подогрева до кт, затем полученный в результате прозрачный коричневый раствор добавляли к воде (400 мл) и экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (2×200 мл), высушивали и выпаривали в вакууме с получением метил-1-бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (31 г, 96 ммоль, выход 89%) в виде бежевого твердого вещества. Это вещество переносили в следующую стадию без очистки.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=322,0 и 324,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.16 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

Промежуточное соединение 34. 1-Бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

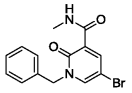


Раствор гидроксида лития (6,91 г, 289 ммоль) в воде (200 мл) добавляли к смеси метил-1-бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (31 г, 96 ммоль) и метанола (200 мл), и смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, затем выпаривали в вакууме приблизительно до половины объема с получением густой суспензии. Эту суспензию разбавляли водой (200 мл) и подкисляли уксусной кислотой до pH 5, затем экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением беловатого твердого вещества. Продукт суспендировали в эфире (200 мл), обрабатывали ультразвуком, разбавляли циклогексаном (100 мл) и собирали фильтрованием с получением 1-бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (23 г, 74,6 ммоль, выход 78%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,01 мин, $[MH]^+$=308,0 и 310,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 14.02 (ушир. s., 1H), 8.55 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.73 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 5.25 (s, 2H).

Промежуточное соединение 35. 1-Бензил-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

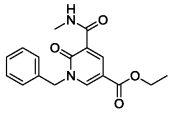


1-Бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (28 г, 91 ммоль) суспендировали в ДХМ (300 мл) и добавляли оксалилхлорид (23,86 мл, 273 ммоль) и ДМФ (0,352 мл, 4,54 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 ч при кт. Растворитель выпаривали в вакууме с получением коричневого остатка, который затем растворяли в ТГФ (300 мл) и добавляли Et_3N (12,67 мл, 91 ммоль). Смесь охлаждали в ледяной бане, затем добавляли по каплям метанамин (91 мл, 2 М в ТГФ, 182 ммоль) в течение 30 мин, и смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч при 0°C. Растворитель выпаривали в вакууме, и твердый остаток распределяли между водой (300 мл) и ДХМ (300 мл), органический слой промывали раствором хлорида натрия, высушивали и выпаривали в вакууме с получением 1-бензил-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (27,6 г, 86 ммоль, выход 95%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=321,0 и 323,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 9.57 (ушир. s., 1H), 8.60 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.00 (d, J=4.9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36. Этил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



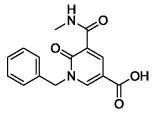
1-Бензил-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (23 г, 71,6 ммоль), ДМСО (60 мл), этанол (70 г, 1519 ммоль), Et_3N (19,96 мл, 143 ммоль), dppb (3,05 г, 7,16 ммоль) и ацетат палладия (1,608 г, 7,16 ммоль) помещали в стальной сосуд Парра, затем этот сосуд продували монооксидом углерода путем его заполнения до 50 psi (344,738 кПа), затем давление снижали, после чего повторно запол-

няли до 50 psi (344,738 кПа) и нагревали в течение ночи при 100°C. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×300 мл), органический слой промывали водой (2×300 мл), затем высушивали и выпаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром (200 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием с получением этил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (21,2 г, 67,4 ммоль, выход 94%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH]^+$=315,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 9.37 (ушир. s., 1H), 9.03 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.38 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.35 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.99 (d, J=4.9 Гц, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 37. 1-Бензил-5-(метилкарбамоилл)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

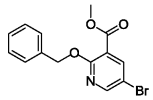


Гидроксид натрия (99 мл, 199 ммоль) добавляли к раствору этил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (20,8 г, 66,2 ммоль) в смеси метанола (100 мл) и ТГФ (100 мл), и полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при кт, затем выпаривали в вакууме до объема приблизительно 100 мл. Смесь разбавляли водой (200 мл), затем фильтровали, чтобы удалить темно-серое твердое вещество, фильтрат промывали MTBE (200 мл), затем подкисляли до pH 4 2 M HCl, и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали, и продукт промывали водой, затем высушивали в вакуумной печи с получением 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (15,2 г, 53,1 ммоль, выход 80%).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,58 мин, $[MH]^+$=287,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 13.19 (ушир. s., 1H), 9.14-9.34 (m, 1H), 8.88 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 2.82 (d, J=4.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 38. Метил-2-(бензилокси)-5-бромникотинат

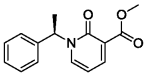


Метил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (5 г, 21,55 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) растворяли в хлороформе (100 мл), затем добавляли карбонат серебра (11,88 г, 43,1 ммоль) и бензилбромид (3,33 мл, 28,0 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Эту смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением бледно-желтой жидкости. Это вещество растворяли в ДХМ (5 мл) и наносили на колонку 50 г силикагеля, затем элюировали смесью 0-50% EtOAc/циклогексан, и фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением метил-2-(бензилокси)-5-бромникотината (4,65 г, 14,43 ммоль, выход 67,0%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,37 мин, $[MH]^+$=322,1, 324,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.35 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

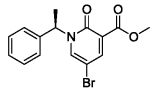
Промежуточное соединение 39. (R)-Метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат



(R)-1-Фенилэтанамин (8,93 мл, 70,2 ммоль) добавляли к перемешанному раствору метил-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилата (10,3 г, 66,8 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) в смеси безводного ДМФ (43 мл) и безводного ТГФ (173 мл). Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали в течение 30 мин в атмосфере N_2. Добавляли EDC (16,66 г, 87 ммоль) и DMAP (0,506 г, 4,14 ммоль), и полученную в результате суспензию перемешивали в течение выходных дней. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением коричневой взвеси. Остаток распределяли между EtOAc и водой, и водный слой удаляли. Органический слой промывали (3×2 M водный раствор HCl, 1× раствор хлорида натрия), высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали через силикагель, элюируя EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением продукта в виде коричневого масла (12,94 г).

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=258,1.

Промежуточное соединение 40. (R)-Метил-5-бром-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

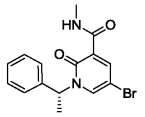


NBS (10,74 г, 60,4 ммоль) добавляли одной порцией к темно-коричневому раствору (R)метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (12,94 г, 50,3 ммоль) в 2-Me-ТГФ (150 мл).

Исходная суспензия переходила в светло-коричневый раствор, который перемешивали в течение 15 мин, пока она не переходила в темно-коричневый раствор. Реакционную смесь промывали [3× нас. водный раствор $NaHCO_3$ (40 мл), 1×10% водный раствор тиосульфата натрия (20 мл), 1× раствор хлорида натрия (10 мл)], высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме с получением черного масла. Остаток растворяли в толуоле (40 мл), фильтровали через целлит, промывая толуолом (80 мл), и выпаривали в вакууме с получением продукта (19,62 г) в виде черного масла.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=1,02 мин, $[MH]^+$=336,0 и 337,9.

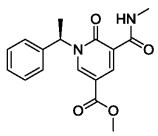
Промежуточное соединение 41. (R)-5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



Раствор метиламина (74 мл, 40% водный раствор, 855 ммоль) добавляли к раствору (R)метил 5-бром-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (19,2 г, 40,0 ммоль) в метаноле (133 мл). Полученный в результате раствор нагревали до 50°C с конденсатором горячего орошения, верхняя часть которого была оборудована баллоном. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением черной смолы, которую суспендировали в EtOAc. Суспензию фильтровали через силикагель, элюируя EtOAc, и фильтрат выпаривали с получением продукта (13,1 г) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=1,01 мин, $[MH]^+$=335,1 и 337,1

Промежуточное соединение 42. (R)-Метил 5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

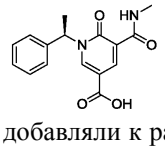


Xantphos (1,65 г, 2,85 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,877 г, 3,91 ммоль) добавляли к раствору (R)-5-бром-N-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (13,1 г, 39,1 ммоль), триэтиламина (16,34 мл, 117 ммоль) и метанола (15,81 мл, 391 ммоль) в ДМФ (220 мл). Через смесь продували монооксид углерода до образования коричневой суспензии. Реакционную смесь выдерживали под баллоном монооксида углерода и нагревали до 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и продували N_2 для удаления какого-либо остаточного монооксида углерода.

Реакционную смесь фильтровали через целлит, промывая EtOAc, и фильтрат выпаривали в вакууме с получением черной взвеси. Остаток распределяли между EtOAc (350 мл) и водой 9100 мл). Водный слой удаляли, органический слой промывали (2× вода [50 мл], 1× раствор хлорида натрия [50 мл]), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме с получением черной смолы. Смолу растворяли в толуоле (60 мл) и наносили на колонку силикагеля Biotage 340 г. Колонку элюировали смесью циклогексан:EtOAc (20 → 66%). Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением продукта (7,43 г) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=0,94 мин, $[MH]^+$=315,2.

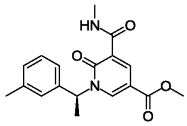
Промежуточное соединение 43. (R)-5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Гидроксид натрия (1,891 г, 47,3 ммоль) добавляли к раствору (R)метил 5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,43 г, 23,64 ммоль) в метаноле (70 мл). К перемешанной суспензии добавляли воду, и полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением светло-коричневого твердого вещества и подкисляли 2 М водным раствором HCl (100 мл). Добавляли ацетон (10 мл), и суспензию перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Фильтрационный кек промывали [вода:ацетон (1:1, 20 мл), ацетон (20 мл)] и высушивали в вакууме с получением продукта (6,40 г) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=301,0.

Промежуточное соединение 44. (S*)-Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (700 мг, 3,33 ммоль), 1-(1-

бромэтил)-3-метилбензол (800 мг, 4,02 ммоль), карбонат калия (1310 мг, 9,48 ммоль) и ДМФ (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Суспензию концентрировали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением 1,2 г оранжевого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением (+/-)метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (710 мг, 1,946 ммоль, выход 58,4%) в виде белого твердого вещества. 677 мг рацемата подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Рацемат (примерно 0,5 мг) растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мкл (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak IA, № товарной партии IA00CE-MC024). Колонку элюировали смесью 50% EtOH/гептан, f=1,0 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Препаративный способ.

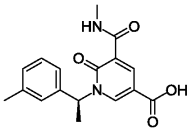
Рацемат (примерно 80 мг) растворяли в смеси ДХМ (1 мл) и EtOH (2 мл). На колонку вводили 3 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см, Chirapak IA (5 мкм), № товарной партии IA11157-01). Колонку элюировали смесью 50% EtOH/гептан, f=30 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Суммарно было выполнено 14 вводов образца в колонку. Фракции с момента времени 7-8 мин объединяли и маркировали как пик 1, фракции с момента времени 8-9 мин объединяли и маркировали как смешанные, фракции с момента времени 9-12 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные смешанные фракции выпаривали в вакууме и обрабатывали повторно, используя описанный выше препаративный способ. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа.

Изомер, элюирующий первым: (S*)метил 5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (289 мг, 0,792 ммоль, выход 23,78%) был получен в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,05 мин, $[M-H]^-$=329,1.

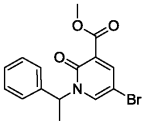
Промежуточное соединение 45. (S*)-5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(S*)-Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (289 мг, 0,880 ммоль), гидроксид лития (66 мг, 2,76 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (3 мл) перемешивали при кт в течение 30 мин. Раствор подкисляли до pH 4 уксусной кислотой (0,050 мл, 0,880 ммоль), затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением (S*)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (277 мг, 0,705 ммоль, выход 80%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,94 мин, $[M-H]^-$=313,2.

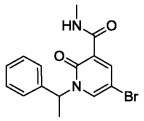
Промежуточное соединение 46. Метил-5-бром-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат



(1-Бромэтил)бензол (0,706 мл, 5,17 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии метил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,31 ммоль) и карбоната калия (0,715 г, 5,17 ммоль) в ДМФ (10 мл). Белую суспензию перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой удаляли, органический слой промывали (2× вода), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме с получением бесцветного масла. Остаток растворяли в ДХМ, наносили на колонку силикагеля 25 г Biotage SNAP и элюировали смесью циклогексан:EtOAc (5 → 40%). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением продукта (824 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=1,02 мин, $[MH]^+$=335,9 и 337,9.

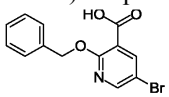
Промежуточное соединение 47. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



Раствор метиламина (3,167 мл, 40% водный раствор, 36,6 ммоль) добавляли к раствору метил-5-бром-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (820 мг, 2,439 ммоль) в метаноле (8 мл). Полученный в результате раствор нагревали до 50°C в герметичной системе, оборудованной баллоном, в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением продукта (793 мг) в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=1,01 мин, $[MH]^+$=335,0 и 337,0.

Промежуточное соединение 48. 2-(Бензилокси)-5-бромникотиновая кислота

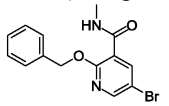


Метил-2-(бензилокси)-5-бромникотинат (4,6 г, 14,28 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (50 мл) и метанола 950 мл), затем добавляли LiOH (1,368 г, 57,1 ммоль) в воде, и смесь перемешивали в течение 2 ч при кт. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток суспендировали в воде (100 мл) и подкисляли 2 М HCl до pH 4, затем экстрагировали 10% MeOH/ДХМ (3×100 мл, слабая растворимость), и органический слой промывали водой, высушивали и выпаривали в вакууме с получением 2-(бензилокси)-5-бромникотиновой кислоты (4,15 г, 13,47 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,68 мин, $[MH]^+$=308,2, 310,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.43 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.18 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.1 Гц, 2H), 7.37 (t, J=7.3 Гц, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 5.43 (s, 2H).

Промежуточное соединение 49. 2-(Бензилокси)-5-бром-N-метилникотинамид

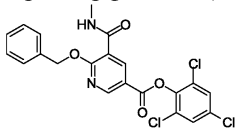


2-(Бензилокси)-5-бромникотиновую кислоту (4,2 г, 13,63 ммоль) суспендировали в ДХМ (50 мл) и добавляли оксалилхлорид (2,386 мл, 27,3 ммоль), а затем ДМФ (0,053 мл, 0,682 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при кт, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (50 мл), затем добавляли метанамин (13,63 мл, 2 М в ТГФ, 27,3 ммоль), и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 2 ч при кт, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли метанамин (13,63 мл, 2 М в ТГФ, 27,3 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выпаривали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (100 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали и выпаривали в вакууме с получением желтого смолистого твердого вещества. Это вещество с трудом растворяли в смеси ДХМ (20 мл) и метанола (5 мл), затем наносили на колонку 50 г силикагеля, который затем отсасывали до сухого состояния, используя вакуумную линию. Колонку элюировали смесью 0-100% EtOAc/циклогексан с получением 2-(бензилокси)-5-бром-N-метилникотинамида (2,35 г, 7,32 ммоль, выход 53,7%).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,19 мин, $[MH]^+$=321,1, 323,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.65 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.87 (ушир. s., 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 5.53 (s, 2H), 2.94 (d, J=4.9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 50. 2,4,6-Трихлорфенил 6-(бензилокси)-5-(метилкарбамоил)никотинат



2-(Бензилокси)-5-бром-N-метилникотинамид (2 г, 6,23 ммоль), Xantphos (0,721 г, 1,245 ммоль), ацетат палладия (0,140 г, 0,623 ммоль) и Et_3N (1,302 мл, 9,34 ммоль) объединяли в трехгорлой колбе, оборудованной капельной воронкой и конденсатором горячего орошения с барботером азота сверху. Добавляли толуол (30 мл), и смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 2,4,6-трихлорфенилформиата (2,106 г, 9,34 ммоль) в толуоле (20 мл) в течение 30 мин, и нагревание продолжали в течение 18 ч.

Отдельно 2-(бензилокси)-5-бром-N-метилникотинамид (0,6 г, 1,868 ммоль), Xantphos (0,216 г, 0,374 ммоль), ацетат палладия (0,042 г, 0,187 ммоль) и Et_3N (0,391 мл, 2,80 ммоль) объединяли в трехгорлой колбе, оборудованной капельной воронкой и конденсатором горячего орошения с барботером азота сверху. Добавляли толуол (30 мл), и смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 2,4,6-трихлорфенилформиата (0,632 г, 2,80 ммоль) в толуоле (20 мл) в течение 30 мин, и нагревание продолжали в течение 2 ч.

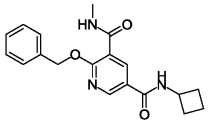
Эти две отдельные реакционные смеси объединяли и разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали во-

дой (50 мл) и раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали и выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла. Это масло растворяли в ДХМ (10 мл) и наносили на колонку 50 г силикагеля, затем элюировали смесью 0-50% EtOAc/циклогексан, и фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением бежевого твердого вещества. Продукт снова пропускали через колонку на картридже 50 г силикагеля, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан, и чистые фракции собирали и выпаривали в вакууме с получением 2,4,6-трихлорфенил-6-(бензилокси)-5-(метилкарбамоил)никотината (1,65 г, 3,54 ммоль, выход 56,9%).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,52 мин, $[MH]^+$=465,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 9.31 (d, J=2.4 Гц, 1H), 9.10 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.38-7.53 (m, 7H), 5.68 (s, 2H), 2.98 (d, J=4.6 Гц, 3H).

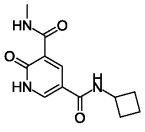
Промежуточное соединение 51. 2-(Бензилокси)-N^5-циклобутил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамид



2,4,6-Трихлорфенил 6-(бензилокси)-5-(метилкарбамоил)никотинат (1,65 г, 3,54 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли Et_3N (0,988 мл, 7,09 ммоль). Добавляли циклобутанамин (0,605 мл, 7,09 ммоль) и DMAP (0,022 г, 0,177 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали в течение следующих 30 мин, затем оставляли для охлаждения и концентрировали в вакууме. Затем неочищенное бесцветное масло распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), и объединенные этилацетатные слои высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на колонку в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 20-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта 2-(бензилокси)-N^5-циклобутил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамида (1,025 г, 3,02 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,01 мин, $[MH]^+$=340,0.

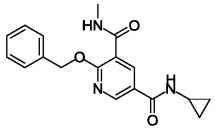
Промежуточное соединение 52. N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) добавляли к 2-(бензилокси)-N^5-циклобутил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамиду (1,18 г, 3,48 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем еще в течение 20 мин, после чего оставляли ее для охлаждения и выпаривали в вакууме с получением серого твердого вещества. Неочищенный продукт растирали с эфиром (5 мл) и собирали продукт фильтрованием с получением N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (718 мг, 2,88 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,55 мин, $[MH]^+$=250,0.

Промежуточное соединение 53. 2-(Бензилокси)-N^5-циклопропил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамид

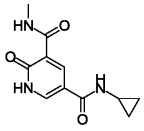


Реагенты 2,4,6-трихлорфенил-6-(бензилокси)-5-(метилкарбамоил)никотинат (771 мг, 1,656 ммоль), циклопропанамин (327 мг, 5,73 ммоль), Et_3N (461 мкл, 3,31 ммоль) и DMAP (10,11 мг, 0,083 ммоль) объединяли в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) и нагревали до 45°C в течение ночи, а затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на картридж силикагеля SNAP 50 г в минимальном количестве ДХМ и элюировали смесью 5-50% (3:1 EtOAc:EtOH) в циклогексане. Надлежащие фракции концентрировали с получением 2-(бензилокси)-N^5-циклопропил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамида (485,2 мг, 1,417 ммоль, выход 86%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=326,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.88 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.88 (ушир. s., 1H), 7.32-7.50 (m, 5H), 6.40 (br. s., 1H), 5.62 (s, 2H), 2.87-2.99 (m, 4H), 0.82-0.95 (m, 2H), 0.57-0.70 (m, 2H).

Промежуточное соединение 54. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

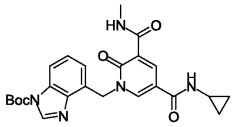


2-(Бензилокси)-N^5-циклопропил-N^3-метилпиридин-3,5-дикарбоксамид (485 мг, 1,491 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл, 64,9 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 3 ч, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в Et_2O (20 мл) в течение 30 мин, а затем оставляли стоять в течение выходных дней. Полученный в результате осадок собирали фильтрованием с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (364,9 мг, 1,474 ммоль, выход 99%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,45 мин, $[MH]^+$=236,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 12.79 (ушир. s., 1H), 9.41 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.76 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.44 (d, J=3.7 Гц, 1H), 8.19 (d, J=2.7 Гц, 1H), 2.76-2.87 (m, 4H), 0.64-0.71 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H).

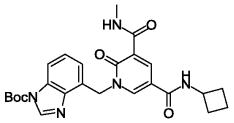
Промежуточное соединение 55. трет-Бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (192 мг, 0,815 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (184 мг, 0,741 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (612 мкл, 2,334 ммоль) объединяли в толуоле (3,7 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора на 5 мл в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 30 мин. Флакон возвращали в микроволновой реактор еще на 30 мин при 120°C. Добавляли дополнительную порцию 2-(трибутилфосфоранилилен)ацетонитрила (428 мкл, 1,630 ммоль), и реакционную смесь возвращали в микроволновой реактор на 30 мин при 120°C. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-70% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Полученные в результате фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (91 мг, 0,195 ммоль, выход 26,4%) в виде коричневого стекловидного вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,03 мин, $[MH]^+$=466,2.

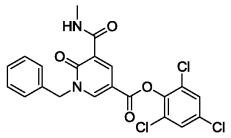
Промежуточное соединение 56. трет-Бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (55 мг, 0,221 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (69 мг, 0,278 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,182 мл, 0,695 ммоль) объединяли в толуоле (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь возвращали в микроволновой реактор при 120°C на 20 мин. Реакционную смесь наливали на воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-4-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (54 мг, 0,113 ммоль, выход 51,0%) в виде коричневого стекловидного вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,12 мин, $[MH]^+$=480,2.

Промежуточное соединение 57. 2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

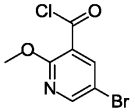


1-Бензил-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (2 г, 6,23 ммоль), Xantphos (0,360 г, 0,623 ммоль), ацетат палладия (0,070 г, 0,311 ммоль) и Et_3N (1,302 мл, 9,34 ммоль) объединяли в трехгорлой колбе, оборудованной капельной воронкой и конденсатором горячего орошения с барботером азота на верхней части. Добавляли толуол (30 мл), и смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 2,4,6-трихлорфенилформиата (2,106 г, 9,34 ммоль) в толуоле (20 мл) в течение 30 мин, и нагревание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл) и раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали и выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла. Это масло растворяли в ДХМ (10 мл) и наносили на колонку 50 г силикагеля, затем элюировали смесью 0-50% EtOAc/циклогексан, и фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,52 г, 5,41 ммоль, выход 87%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,36 мин, $[MH]^+$=465, 467.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 9.32 (ушир. d, J=4.4 Гц, 1H), 9.20 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 5.29 (s, 2H), 3.01 (d, J=4.9 Гц, 3H).

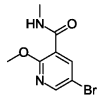
Промежуточное соединение 58. 5-Бром-2-метоксиникотиноилхлорид



5-Бром-2-метоксиникотиновую кислоту (15 г, 64,6 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Apollo Scientific) суспендировали в ДХМ (100 мл), а затем добавляли оксалилхлорид (16,98 мл, 194 ммоль), а затем ДМФ (5,01 мл, 64,6 ммоль), и смесь перемешивали в течение 18 ч при кт. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток снова растворяли в ДХМ (100 мл) и выпаривали до сухого состояния с получением 5-бром-2-метоксиникотиноилхлорида (16,33 г, 65,2 ммоль, выход 101%), который сразу использовали в следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.49 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.44 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H).

Промежуточное соединение 59. 5-Бром-2-метокси-N-метилникотинамид

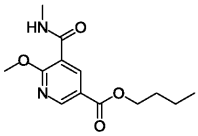


5-Бром-2-метоксиникотиноилхлорид (16 г, 63,9 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл) и добавляли Et_3N (8,90 мл, 63,9 ммоль) с последующим добавлением метанамина (31,9 мл, 2 М в ТГФ, 63,9 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при кт, затем добавляли ее к воде (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой промывали раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали и выпаривали в вакууме с получением 5-бром-2-метокси-N-метилникотинамида (14,8 г, 69,4 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=245,1, 247,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 8.62 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.80 (ушир. s., 1H), 4.09 (s, 3H), 3.02 (d, J=4.9 Гц, 3H).

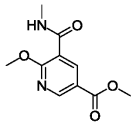
Промежуточное соединение 60. Бутил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотинат



(9,9-Диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) (2,479 г, 4,28 ммоль), триэтиламин (18,58 г, 184 ммоль), диацетоксипалладий (0,962 g, 4,28 ммоль) и 5-бром-2-метокси-N-метилникотинамид (15 г, 61,2 ммоль) объединяли в 500 мл RBF, затем добавляли ДМФ (100 мл) и 1-бутанол (28,0 мл, 306 ммоль), и смесь продували монооксидом углерода в течение 10 мин, после чего присоединяли баллон, содержащий около 1,5 л CO, и смесь оставляли на ночь при 90°C. Затем смесь охлаждали, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Органические вещества промывали водой (200 мл), высушивали и выпаривали в вакууме, и полученное в результате черное масло очищали хроматографией на колонке 340 г силикагеля, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан, с получением бутил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотината (11 г, 41,3 ммоль, выход 67,5%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,04 мин, $[MH]^+$=267,2.

Промежуточное соединение 61. Метил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотинат



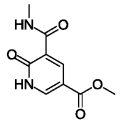
Монооксид углерода мягко барботировали через смесь 5-бром-2-метокси-N-метилникотинамида (10,6 г, 43,3 ммоль), Xantphos (1,502 г, 2,60 ммоль), триэтиламина (12,06 мл, 87 ммоль), ацетата палладия(II) (0,486 г, 2,163 ммоль) и метанола (17,50 мл, 433 ммоль) в ДМФ (150 мл) до получения в результате суспензии желто-зеленого цвета. Суспензию выдерживали под баллоном монооксида углерода и нагревали до 60°C в течение 5 ч. ЖХМС показала значительное количество ИВ, поэтому реакционную смесь выдерживали в течение ночи (16 ч). Затем реакционную смесь оставляли для охлаждения до кт. Раствор разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл), и объединенные органические вещества подвергали обратной экстракции в раствор хлорида натрия (3×100 мл). Объединенные органические вещества высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Остаток растворяли в ДХМ, наносили на колонку 340 г силикагеля Biotage SNAP и элюировали смесью циклогексан:EtOAc (20 → 80%). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества метил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотината (4 г, 17,84 ммоль, выход 41,2%).

Поскольку выход был ниже ожидаемого, остаточный водный слой анализировали ЖХМС и обнаружили содержание дополнительного количества продукта. Поэтому этот слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3×100 мл), объединенные органические вещества высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме (в течение длительного периода времени, чтобы удалить ДМФ). Водный слой еще раз анализировали ЖХМС и обнаружили, что он больше не содержит продукт. Неочищенный продукт из органической фазы, представляющий собой желтое твердое вещество, растворяли в ДХМ, добавляли в картридж силикагеля SNAP (100 г) и элюировали 20 → 80% EtOAc/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества метил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотината (1,9 г, 8,47 ммоль, выход 19,59%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,67 мин, $[MH]^+$=225,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.82 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.30 (ушир. d, J=3.9 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 62. Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

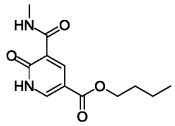


Йодид натрия (4,88 г, 32,6 ммоль) добавляли к раствору метил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотината (3,65 г, 16,28 ммоль) в ацетонитриле (100 мл), и этот раствор перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота. Добавляли по каплям TMS-Cl (10,40 мл, 81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), смесь пять раз экстрагировали смесью ДХМ/MeOH, и объединенную органическую фазу высушивали над гидрофобной фриттой и выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в ДХМ, наносили на картридж 100 г силикагеля SNAP и элюировали смесью 0-100% этанола в EtOAc. Надлежащие фракции выпаривали в вакууме и получили желаемый продукт метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,5 г, 7,14 ммоль, выход 43,8%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,47 мин, $[MH]^+$=211,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 10.25 (ушир. s, 1H), 9.55 (ушир. d, J=4.4 Гц, 1H), 8.63 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.32 (d, J=2.7 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.9 Гц, 3H).

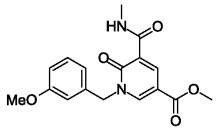
Промежуточное соединение 63. Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



TMS-Cl (15,84 мл, 124 ммоль) и йодид натрия (18,58 г, 124 ммоль) добавляли к раствору бутил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотината (11 г, 41,3 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при кт, и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем выпаривали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным раствором тиосульфата натрия (200 мл). Органический слой промывали раствором хлорида натрия, высушивали и выпаривали в вакууме с получением бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (6,5 г, 25,8 ммоль, выход 62,4%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=253,2.

Промежуточное соединение 64. Метил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

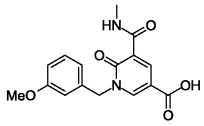


Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (580 мг, 2,76 ммоль), 1-(бромметил)-3-метоксибензол (0,580 мл, 4,14 ммоль), карбонат калия (770 мг, 5,57 ммоль) и ДМФ (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Эту смесь промывали LiCl (20 мл), распределяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением бесцветного масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением метил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (683 мг, 1,861 ммоль, выход 67,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=331,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.22 (ушир. d, J=4.6 Гц, 1H), 8.93 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.92 (m, J=1.7 Гц, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

Промежуточное соединение 65. 1-(3-Метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

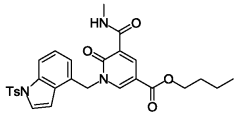


Метил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (670 мг, 2.028 ммоль), гидроксид лития (146 мг, 6,08 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (3 мл) перемешивали при кт в течение 30 мин. Добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль), и раствор распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (641 мг, 1,824 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,81 мин, $[MH]^+$=317,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 13.09 (ушир. s, 1H), 9.26 (ушир. q, J=4.4, 4.4, 4.4 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.9 Гц, 3H).

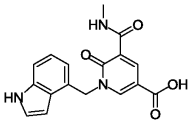
Промежуточное соединение 66. Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



К раствору бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (447 мг, 1,772 ммоль) в ДМФ (11,8 мл) добавляли карбонат калия (490 мг, 3,54 ммоль) и 4-(бромметил)-1-тозил-1H-индол (1033 мг, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1,596 мл, 89 ммоль) и наливали на смесь воды (100 мл) и насыщенного водного раствора хлорида лития (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (1,74 г). Остаток наносили в дихлорметане на картридж 50 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 20-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта бутил-5-(метилкарбоамоил)-6-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (907 мг, 1,609 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,34 мин, $[MH]^+$=536,1.

Промежуточное соединение 67. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

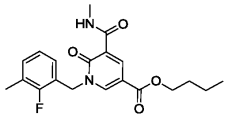


К раствору бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (821 мг, 1,533 ммоль) в смеси метанола (1,703 мл) и ТГФ (3,406 мл), перемешанному

в атмосфере азота, добавляли карбонат цезия (3995 мг, 12,264 ммоль) за одну загрузку. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли 1,4-диоксаном (1,703 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь наливали на насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Водный слой подкисляли 2 М HCl и экстрагировали этилацетатом (8×30 мл). После экстракции в органической фазе оставался твердый осадок, который отфильтровывали с получением некоторого количества неочищенного продукта (251 мг). Фильтрат после доочистки высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества (1065 мг). Это твердое вещество растирали с эфиром (30 мл) и фильтровали с получением дополнительного количества продукта (539 мг). Этот остаток суспендировали в воде (20 мл) и доводили до pH 4 2 М HCl. Суспензию фильтровали, промывали водой (2×5 мл) и диэтиловым эфиром (2×10 мл). Собранное твердое вещество (213 мг) суспендировали в дихлорметане (10 мл) и объединяли с предшествующей партией неочищенного продукта. Объединенную суспензию обрабатывали ультразвуком, продували потоком азота и высушивали в вакууме с получением конечного продукта 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (432 мг, 1,222 ммоль, выход 80%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=326,2.

Промежуточное соединение 68. Бутил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

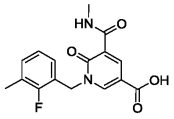


К перемешанной суспензии бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (695,9 мг, 2,76 ммоль) и карбоната калия (769,4 мг, 5,57 ммоль) в ДМФ (4 мл) при кт добавляли раствор 1-(бромметил)-2-фтор-3-метилбензола (607,4 мг, 2,99 ммоль) в ДМФ (6 мл). Смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 73 ч, после чего распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (25 мл). Органическую фазу промывали дополнительным количеством воды (20 мл), и объединенные водные фазы подвергали обратной экстракции этилацетатом (25 мл).

Объединенные органические фазы высушивали фильтрованием через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой, и растворитель выпаривали в вакууме с получением светло-желтого масла, которое кристаллизовалось при выдерживании в течение ночи с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали повторным растворением его в дихлорметане (приблизительно 5 мл) и нанесением на картридж 50 г силикагеля SNAP, который элюировали градиентом 20-60% этилацетата в циклогексане. Необходимые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (958,7 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,26 мин, $[MH]^+$=375.2.

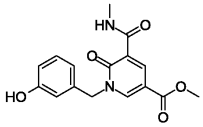
Промежуточное соединение 69. 1-(2-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



К перемешанному раствору бутил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (953,7 мг, 2,55 ммоль) в смеси ацетонитрила (10 мл) и ТГФ (10 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид лития (1,0 М водный раствор) (5,1 мл, 5,10 ммоль), и смесь перемешивали при кт в течение 2,5 ч. Летучие вещества выпаривали из смеси в вакууме, и остаток высушивали в вакууме, после чего распределяли между 2 М водным раствором соляной кислоты (20 мл) и этилацетатом (150 мл) [твердое вещество было малорастворимым в обеих фазах]. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (75 мл), и объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл). Органическую фазу высушивали фильтрованием через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой, и растворитель выпаривали в вакууме. Твердый остаток дважды растирали с метанолом (10+5 мл), и твердое вещество высушивали в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (621,7 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=319,1.

Промежуточное соединение 70. Метил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



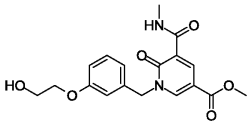
Метил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,990 г, 3,00 ммоль) охлаждали до 0°C в атмосфере N_2 т добавляли по каплям BBr_3 (15 мл, 1 М в ДХМ, 15

ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл), затем водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 675 мг желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 40-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением метил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (473 мг, 1,346 ммоль, выход 44,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=317,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.46 (br. s, 1H), 9.23 (br. d, J=4.6 Гц, 1H), 8.90 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.05-7.20 (m, 1H), 6.65-6.76 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.78-3.90 (m, 3H), 2.82 (d, J=4.9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 71. Метил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

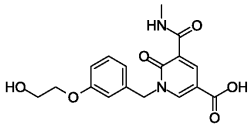


Метил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (450 мг, 1,423 ммоль), 1,3-диоксан-2-он (475 мг, 5,39 ммоль), карбонат калия (600 мг, 4,34 ммоль) и ДМФ (10 мл) нагревали при 90°C. Раствор распределяли между EtOAc (40 мл) и раствором LiCl (40 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 900 мг желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя смесью 0-100% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением метил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (446 мг, 1,114 ммоль, выход 78%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=361,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.22 (ушир. q, J=4.9, 4.9, 4.9 Гц, 1H), 8.94 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.25 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.82-6.94 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.81 (t, J=5.6 Гц, 1H), 3.95 (t, J=5.0 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (q, J=5.3 Гц, 2H), 2.82 (d, J=4.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 72. 1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

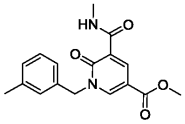


Метил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (440 мг, 1,221 ммоль), гидроксид лития (86 мг, 3,59 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (3 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль), и раствор распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота (343 мг, 0,891 ммоль, выход 73,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=347,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.27 (ушир. q, J=4.2, 4.2, 4.2 Гц, 1H), 8.85 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.80-6.99 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.82 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.96 (кажущийся t, J=5.0 Гц, 2H), 3.70 (ABq, J=5.1 Гц, 2H), 2.83 (d, J=4.9 Гц, 3H).

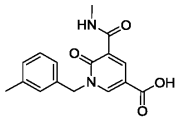
Промежуточное соединение 73. Метил-1-(3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (500,2 мг, 2,380 ммоль), 1-(бромметил)-3-метилбензол (0,354 мл, 2,62 ммоль) и карбонат калия (140 мг, 1,013 ммоль) перемешивали в безводном ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×20 мл), и объединенные органические фазы высушивали фильтрованием через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой. Растворитель выпаривали и высушивали в вакууме с получением желаемого продукта в виде светло-желтой смолы (588,2 мг). Продукт использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=315,2.

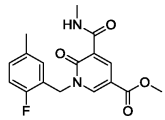
Промежуточное соединение 74. 1-(3-Метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Смесь метил-1-(3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (583,9 мг, 1,858 ммоль) и гидроксида лития (92,4 мг, 3,86 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и воды (5,00 мл) перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 16,75 ч. Затем смесь подкисляли до pH 0 2 М раствором соляной кислоты (2 мл). Добавляли воду (30 мл), и полученный в результате остаток экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли и фильтровали через картридж, содержащий гидрофобную фритту, затем концентрировали в вакууме. Остаток наносили на картридж 25 г силикагеля SNAP в виде суспензии в этилацетате. Осадок, оставшийся на картридже сверху, снимали и оставляли как часть желаемого продукта. Картридж элюировали градиентом 0-7,5% этанола (с 0,3% уксусной кислоты) в этилацетате. Необходимые фракции объединяли с полученным ранее твердым веществом, выпаривали и высушивали в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (355,4 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=301,2.

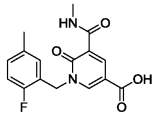
Промежуточное соединение 75. Метил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



2-(Бромметил)-1-фтор-4-метилбензол (412 мг, 2,027 ммоль) добавляли к раствору метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (426 мг, 2,027 ммоль) и карбоната калия (560 мг, 4,05 ммоль) в ДМФ (15 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (310 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=333,0.

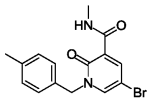
Промежуточное соединение 76. 1-(2-Фтор-5-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (310 мг, 0,933 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (4 мл) и воды (4 мл). К раствору добавляли гидроксид лития (44,7 мг, 1,866 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли 2 М водный раствор HCl (1,399 мл, 2,80 ммоль), и полученное в результате твердое вещество промывали водой с получением продукта (290 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,89 мин, $[MH]^+$=319,0.

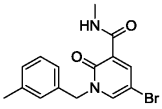
Промежуточное соединение 77. 5-Бром-N-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (136 мг, 0,589 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли карбонат калия (285 мг, 2,060 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (327 мг, 1,766 ммоль). Смесь нагревали до 65°C и наливали на воду (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (414 мг). Остаток наносили в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта 5-бром-N-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (120 мг, 0,358 ммоль, выход 60,8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,04 мин, $[MH]^+$=335,0, 337,0.

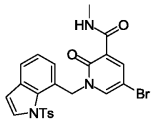
Промежуточное соединение 78. 5-Бром-N-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-(Бромметил)-3-метилбензол (0,263 мл, 1,948 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (300 мг, 1,298 ммоль) и карбоната калия (359 мг, 2,60 ммоль) в метаноле (4 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч, после чего добавляли дополнительные количества 1-(бромметил)-3-метилбензола (0,263 мл, 1,948 ммоль) и карбоната калия (359 мг, 2,60 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 65°C еще в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл). Это вещество пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате желтое масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на колонке 25 г силикагеля Biotage SNAP, используя градиент 0-70% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением 5-бром-N-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (205,8 мг, 0,614 ммоль, выход 47,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,05 мин, $[MH]^+$=335,0 и 337,0.

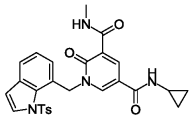
Промежуточное соединение 79. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (300 мг, 1,298 ммоль) в метаноле (2,164 мл) добавляли карбонат калия (359 мг, 2,60 ммоль) и 7-(бромметил)-1-тозил-1H-индол (568 мг, 1,558 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в общей сложности в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (1,170 мл, 64,9 ммоль) и растворяли в дихлорметане (30 мл). Раствор промывали водой (20 мл), и водную фазу подвергали обратной экстракции дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (700 мг). Продукт наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-65% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла. Остаток дополнительно высушивали в вакууме с получением 5-бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (326 мг, 0,570 ммоль, выход 43,9%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,22 мин, $[MH]^+$=513,9, 515,9.

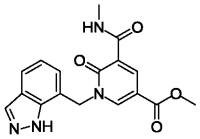
Промежуточное соединение 80. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли 5-бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (297 мг, 0,577 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (12,96 мг, 0,058 ммоль) и растворяли в безводном 1,4-диоксане (3,849 мл). Добавляли Xantphos (33,4 мг, 0,058 ммоль) и циклопропиламин (81 мкл, 1,155 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (59,2 мг, 0,173 ммоль). Флакон сразу герметично закрывали и нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через целлит, концентрировали в вакууме, растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали 2 М HCl (30 мл). Кислый слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (396 мг) наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (251 мг, 0.290 ммоль, выход 50,3%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали в последующих химических реакциях без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,09 мин, $[MH]^+$=519,0.

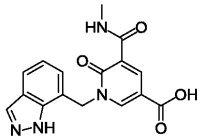
Промежуточное соединение 81. Метил-1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



DIAD (0,185 мл, 0.952 ммоль) добавляли к суспензии метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (100 мг, 0,476 ммоль), (1H-индазол-7-ил)метанола (106 мг, 0,714 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) и трифенилфосфина (250 мг, 0,952 ммоль) в толуоле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительные части (1H-индазол-7-ил)метанола (106 мг, 0,715 ммоль), DIAD (0,185 мл, 0,950 ммоль) и трифенилфосфина (250 мг, 0,953 ммоль), и реакционную смесь продолжали перемешивать при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением приблизительно 1,2 г неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюция 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением метил-1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (76 мг, 0,167 ммоль, выход 35,2%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,80 мин, $[MH]^+$=341,1.

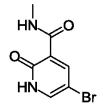
Промежуточное соединение 82. 1-((1H-Индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метил-1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (76 мг, 0,223 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл). Добавляли воду (2 мл) с последующим добавлением LiOH (11 мг, 0,459 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Диоксан удаляли в вакууме, и остаток распределяли между этилацетатом и нас. раствором $NaHCO_3$. Отделяли водный слой. Водный слой подкисляли до pH 5 уксусной кислотой (4 мл, 69,9 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 640 мг белого твердого вещества. Это вещество снова растворяли в воде (5 мл) и доводили до pH 5 2 М раствором HCl. Затем этот раствор экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 544 мг белого твердого вещества. Это вещество растворяли в воде (с добавлением небольших количеств ДМСО и MeOH для солюбилизации всего материала) и наносили на колонку 30 г C18 с обращенной фазой. Эту колонку элюировали смесью 0-95% MeCN/вода с 0,1% муравьиной кислотой, используя 10 объемов колонки, и фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением 1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (17 мг, 0,047 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=327,1.

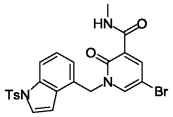
Промежуточное соединение 83. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



Метил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (2 г, 8,62 ммоль, имеется в продаже, например, от компании CombiBlocks) и 2 М раствор метиламина в ТГФ (13 мл, 26,0 ммоль) кипятили с обратным холодильником в атмосфере N_2. Через 4 ч образовался белый осадок. Добавляли ТГФ, и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли 2 М раствор метиламина в ТГФ (13 мл, 26,0 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 2 М раствора метиламина в ТГФ (22 мл, 44,0 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Раствор концентрировали с получением желтого твердого вещества. Это вещество переносили во флаконы для микроволнового реактора 2×20 мл с 2 М раствором метиламина в ТГФ (15 мл, 30,0 ммоль) и ТГФ (15 мл), и оба раствора нагревали при 80°C в течение 1 ч. Суспензию из первого микроволнового флакона концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром с получением 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (880 мг). Суспензию из второго микроволнового флакона концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром с получением дополнительного количества 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (880 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,50 мин, $[MH]^+$=231,0, 233,0.

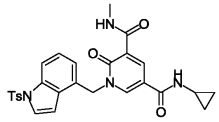
Промежуточное соединение 84. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (300 мг, 1,298 ммоль) в метаноле (2,164 мл) добавляли карбонат калия (359 мг, 2,60 ммоль) и 4-(бромметил)-1-тозил-1H-индол (568 мг, 1,559 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1,170 мл, 64,9 ммоль) и растворяли в дихлорметане (30 мл). Раствор промывали водой (20 мл), и водную фазу подвергали обратной экстракции дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (607 мг). Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 20-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением 5-бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (312 мг, 0,546 ммоль, выход 42,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,24 мин, $[MH]^+$=513,9, 515,9.

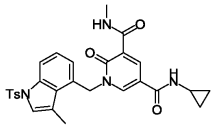
Промежуточное соединение 85. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли 5-бром-N-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (301 мг, 0.585 ммоль) и Pd(OAc)2 (13,14 мг, 0,059 ммоль) и растворяли в безводном 1,4-диоксане (2,5 мл). Добавляли Xantphos (33,9 мг, 0,059 ммоль), DMAP (143 мг, 1,170 ммоль) и циклопропиламин (82 мкл, 1,170 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (60,0 мг, 0,176 ммоль). Флакон сразу герметично закрывали и нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через целлит, концентрировали в вакууме, растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали 2 M HCl (30 мл). Кислый слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (361 мг) наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (255 мг, 0,320 ммоль, выход 54,6%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,10 мин, $[MH]^+$=519,1.

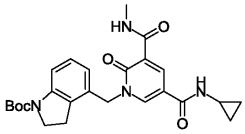
Промежуточное соединение 86. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (80 мг, 0.340 ммоль) и (3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанола (161 мг, 0,510 ммоль) в толуоле (2,267 мл) добавляли трифенилфосфин (268 мг, 1,020 ммоль) и DIAD (198 мкл, 1,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота. Добавляли дополнительную порцию (3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанола (90 мг, 0,285 ммоль) в виде суспензии в толуоле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней. Добавляли дополнительные порции трифенилфосфина (89 мг, 0,340 ммоль) и DIAD (66 мкл, 0,340 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (1,376 г). Это масло наносили в дихлорметане на картридж SNAP (50 г) и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (61 мг, 0,097 ммоль, выход 28,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,15 мин, $[MH]^+$=533,3.

Промежуточное соединение 87. трет-Бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат

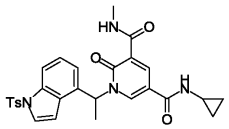


DIAD (0,09 мл, 0.463 ммоль) добавляли к суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (50 мг, 0,213 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилата (79 мг, 0,319 ммоль) и трифенилфосфина (117 мг, 0,446 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество трет-бутил-4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилата (79 мг, 0,319 ммоль), DIAD (0,09 мл, 0,463 ммоль) и трифенилфосфина (122 мг, 0,465 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали с получением оранжевого масла (926 мг). Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилата (41 мг, 0.075 ммоль, выход 35,1%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,08 мин, $[MH]^+$=467,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 8.83 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.47 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.60-7.71 (m, 1H), 7.14 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.7 Гц, 2H), 3.14 (t, J=8.7 Гц, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (tt, J=7.3, 3.7 Гц, 1H), 1.56 (s, 9H), 0.74-0.82 (m, 2H), 0.58-0.65 (m, 2H).

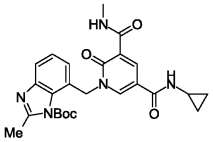
Промежуточное соединение 88. (+/-)-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (53 мг, 0,225 ммоль), 4-(1-бромэтил)-1-тозил-1H-индол (102 мг, 0,270 ммоль), карбонат калия (52 мг, 0,376 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч, а затем в течение ночи. Отдельно N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (42 мг, 0.179 ммоль), 4-(1-бромэтил)-1-тозил-1H-индол (102 мг, 0,270 ммоль), карбонат калия (45,0 мг, 0,326 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Полученные в результате суспензии объединяли, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и концентрировали с получением оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением желаемого продукта (66 мг) в виде желтого масла. Это масло очищали MDAP (высокий pH, объем ввода пробы 1 мл, 1:1 ДМСО:MeOH). Надлежащие фракции концентрировали с получением (+/-)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (42 мг, 0,071 ммоль, выход 31,5%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,15 мин, $[MH]^+$=533,1.

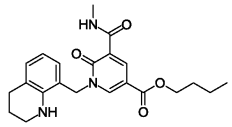
Промежуточное соединение 89. трет-Бутил-7-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



DIAD (0,087 мл, 0.446 ммоль) добавляли к суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (50 мг, 0.213 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (66,9 мг, 0,255 ммоль) и трифенилфосфина (117 мг, 0,446 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение ночи. Добавляли дополнительное количество DIAD (0,087 мл, 0,446 ммоль) и трифенилфосфина (117 мг, 0,446 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, наносили в ДХМ и очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюция смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот продукт дополнительно очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли с получением соединения, указанного в заголовке (14 мг, 0,029 ммоль, выход 13,7%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[MH]^+$=480,2.

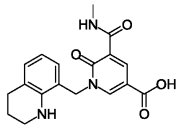
Промежуточное соединение 90. Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



DIAD (324 мкл, 1.665 ммоль) добавляли к суспензии бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (140 мг, 0,555 ммоль), (1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метанола (136 мг, 0,832 ммоль) и трифенилфосфина (437 мг, 1,665 ммоль) в толуоле (3,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (1,3704 г). Это масло наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (112 мг, 0,248 ммоль, выход 44,7%) в виде желтого стекловидного вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,27 мин, $[MH]^+$=398,3.

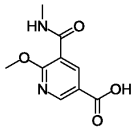
Промежуточное соединение 91. 5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (104 мг, 0,262 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (534 мкл). Добавляли воду (534 мкл) с последующим добавлением гидроксида лития (15 мг, 0,626 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2,5 ч. Добавляли HCl (2 М, 0,313 мл), и растворители выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта 5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (134 мг) в виде желтого стекловидного вещества. Тем не менее, образец после очистки содержал LiCl. Расчетная чистота составляла 66% по массе, что позволяет предположить количественный выход.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=342,1.

Промежуточное соединение 92. 6-Метокси-5-(метилкарбамоил)никотиновая кислота

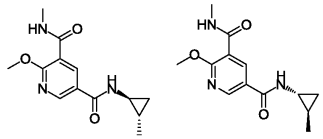


Метил-6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотинат (1,9 г, 8,47 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (16 мл) и воды (16 мл). Добавляли гидроксид лития (0,223 г, 9,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт. Добавляли 2 М HCl (водный раствор) (4,66 мл, 9,32 ммоль), и образовался белый осадок, этот осадок фильтровали и промывали дополнительно смесью ТГФ/вода (40 мл, 1:1). И остаток, и фильтрат анализировали с помощью ЖХМС и обнаружили, что они содержат продукт, поэтому их комбинировали (промывая MeOH) и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта 6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотиновой кислоты (2,84 г) в виде белого твердого вещества. Предполагаемая чистота образца составляла около 60% с остаточной массой за счет неорганической примеси (LiCl). Это вещество использовали в неочищенном виде в последующих реакциях.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,54 мин, $[MH]^+$=211,1.

Промежуточное соединение 93. 2-Метокси-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид.

Промежуточное соединение 94. 2-Метокси-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор 6-метокси-5-(метилкарбамоил)никотиновой кислоты (710 мг, 2,027 ммоль), HATU (1002 мг, 2,63 ммоль) и DIPEA (0,708 мл, 4,05 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин (159 мг, 2,229 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при кт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), а затем добавляли воду (30 мл), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (4×20 мл), водный слой анализировали и

обнаружили лишь небольшое количество продукта. Объединенные органические слои подвергали обратной экстракции водой (2×10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл), а затем органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Этот продукт растворяли в ДХМ и наносили на картридж силикагеля SNAP (25 г) и очищали флэш-хроматографией SP4, элюируя смесью 0-60% (25% EtOH/EtOAc)/циклогексан. Надлежащие фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (+/-)-2-метокси-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (695 мг, 1,980 ммоль, выход 98%. Объединенное твердое вещество подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Обнаружение: диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм ширина полосы 100 нм).

Подвижная фаза A: гептан.

Подвижная фаза B: пропан-2-ол.

Изократический способ - 90:10 подвижная фаза A:подвижная фаза B.

Время хроматографирования - 30 мин.

Препаративный способ.

Подготовка образца - весь образец растворяли в 30 мл этанола с обработкой ультразвуком.

Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм).

Скорость потока: 42,5 мл/мин (давление 85 бар).

Обнаружение: диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм ширина полосы 100 нм).

Подвижная фаза A: гептан.

Подвижная фаза B: пропан-2-ол.

Изократический способ - 90:10 подвижная фаза A:подвижная фаза B.

Время хроматографирования - 30 мин.

Ручная подача 0,3 мл с помощью клапана Rheodyne.

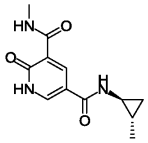
Фракции, содержащие изомер, элюирующий первым, собирали в сосуде Дюрана емкостью 1 л с 12 мин до 13 мин. Фракции, содержащие изомер, элюирующий вторым, собирали в сосуде Дюрана емкостью 1 л с 14 мин до 16 мин. Фракции изомера выпаривали до сухого состояния (Rotavapor, температура бани 30°C), а затем растворяли в этаноле (3×4 мл) и переносили в точно взвешенный стеклянный флакон на 20 мл. Для конечного хирального анализа ВЭЖХ отбирали образец 50 мкл, и объединенный образец продували потоком газа азота до сухого состояния. Конечный хиральный анализ показал 99,3% хирально чистого изомера, элюирующего первым, по УФ - 2-метокси-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (190 мг, 0,722 ммоль, выход 35,6%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=264,1.

Хиральный анализ изомера, элюирующего вторым, показал присутствие 3,1% (по УФ) изомера, элюирующего первым, на пике основного изомера был четко видно "плечо", поэтому точно оценить долю изомера, элюирующего первым, в образце было невозможно - 2-метокси-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид (216 мг, 0,820 ммоль, выход 40,5%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=264,1.

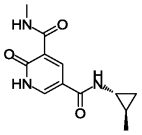
Промежуточное соединение 95. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Йодид натрия (166 мг, 1,109 ммоль) добавляли к раствору 2-метокси-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (146 мг, 0,555 ммоль) и TMS-Cl (0,354 мл, 2,77 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (в виде суспензии) и наносили на картридж силикагеля SNAP (25 г), который элюировали смесью 0-50% (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (187 мг, 0,548 ммоль, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,54 мин, $[MH]^+$=250,1.

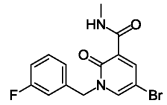
Промежуточное соединение 96. N^3-Метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Йодид натрия (56,9 мг, 0,380 ммоль) добавляли к раствору 2-метокси-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (50 мг, 0,190 ммоль) и TMS-Cl (0,121 мл, 0,950 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (в виде суспензии) и наносили на картридж 10 г силикагеля SNAP, который элюировали смесью 0-50% (20% MeOH/ДХМ)/ДХМ. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60 мг). Из-за дополнительной массы предполагали, что продукт загрязнен неорганическими примесями, предполагаемая чистота 79%.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,54 мин, $[MH]^+$=250,1.

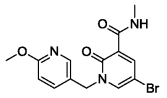
Промежуточное соединение 97. 5-Бром-1-(3-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (150 мг, 0,649 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли карбонат калия (179 мг, 1,298 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (116 мкл, 0,946 ммоль). Смесь нагревали до 65°C. Добавляли дополнительную порцию карбоната калия (90 мг, 0,649 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензола (119 мкл, 0,974 ммоль), и перемешивание продолжали дополнительно в течение 2,7 ч. Реакционную смесь гасили водой (585 мкл, 32,5 ммоль), концентрировали в вакууме и наливали на воду (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл) и дихлорметаном (3×10 мл из-за отсутствия растворимости в этилацетате). Этилацетатный слой промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли (высушенные на фритте) части в ДХМ, после чего снова выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (286 мг). Остаток в сухом состоянии вводили в дихлорметан на картридже 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта 5-бром-1-(3-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (135 мг, 0,398 ммоль, выход 61,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,96 мин, $[MH]^+$=338,9, 340,9.

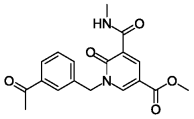
Промежуточное соединение 98. 5-Бром-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-(Бромметил)-2-метоксипиридин (144 мг, 0,714 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (165 мг, 0,714 ммоль) и карбоната калия (197 мг, 1,428 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (152 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=352,0 и 353,9.

Промежуточное соединение 99. Метил-1-(3-ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

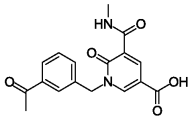


К раствору метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (350 мг, 1,665 ммоль) в ДМФ (8,326 мл) добавляли карбонат калия (460 мг, 3,33 ммоль) и 1-(3-(хлорметил)фенил)этанона (371 мкл, 2,498 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1,3 ч. Добавляли следующую порцию 1-(3-(хлорметил)фенил)этанона (124 мкл, 0,833 ммоль), и перемешивание реакционной смеси продолжали в течение 3,75 ч. Реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевой смолы. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-

хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта (431 мг) в виде бесцветной смолы. Эту смолу растворяли в этилацетате (60 мл) и промывали водой (2×20 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции диэтиловым эфиром (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением метил-1-(3-ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (420 мг, 1,165 ммоль, выход 70,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=343,1.

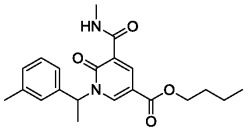
Промежуточное соединение 100. 1-(3-Ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метил-1-(3-ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (355 мг, 1,037 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3,116 мл). Добавляли воду (2,116 мкл) с последующим добавлением гидроксида лития (62,1 мг, 2,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли HCl (2 М, 1,295 мл), и растворители выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта 1-3-(ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (503 мг) в виде белого твердого вещества. Тем не менее, образец после очистки содержал LiCl. Расчетная чистота составляла 67% по массе, что позволяет предположить количественный выход.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=329,1.

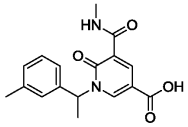
Промежуточное соединение 101. рац-Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (158 мг, 0,626 ммоль), 1-(1-бромэтил)-3-метилбензол (197 мг, 0,990 ммоль), карбонат калия (172 мг, 1,245 ммоль) и ДМФ (1,4 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Добавляли раствор LiCl (20 мл), и реакционную смесь распределяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 299 мг желтого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением рац-бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (193 мг, 0,469 ммоль, выход 74,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,28 мин, $[MH]^+$=371.

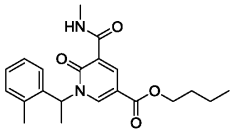
Промежуточное соединение 102. рац-5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,540 ммоль), гидроксид лития (39 мг, 1,629 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (2 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль), и раствор распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и высушивали с получением рац-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (188 мг, 0,538 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,94 мин, $[MH]^+$=315.

Промежуточное соединение 103. рац-Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

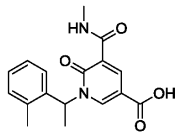


Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (300 мг, 1,189 ммоль), 1-(1-бромэтил)-2-метилбензол (670 мг, 3,37 ммоль), карбонат калия (329 мг, 2,378 ммоль) и ДМФ (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали раствором LiCl (20 мл) и распреде-

ляли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 790 мг оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением рац-бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (410 мг, 0,996 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,28 мин, $[MH]^+$=371.

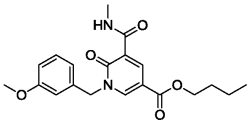
Промежуточное соединение 104. рац-5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (410 мг, 1,107 ммоль), гидроксид лития (82 мг, 3,42 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (3 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль), и раствор распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением рац-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (438 мг, 1,254 ммоль, выход 113%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=315.

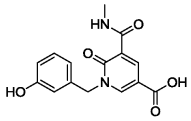
Промежуточное соединение 105. Бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (198 мг, 0,785 ммоль), 1-(1-бромметил)-3-метоксибензол (0,165 мл, 1,177 ммоль), карбонат калия (220 мг, 1,592 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали раствором LiCl (20 мл), распределяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 680 мг оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-80% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (266 мг, 0,643 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,15 мин, $[MH]^+$=373.

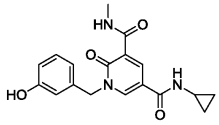
Промежуточное соединение 106. 1-(3-Гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (135 мг, 0,362 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N_2 и добавляли по каплям BBr_3 (1,8 мл, 1 М в ДХМ, 1,800 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь подогревали до кт и добавляли дополнительное количество BBr_3 (1,8 мл, 1 М в ДХМ, 1,800 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь гасили метанолом (20 мл) и концентрировали. Эту процедуру повторяли три раза с получением неочищенной 1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (157 мг, 0,390 ммоль, выход 107%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=303.

Промежуточное соединение 107. N^5-Циклопропил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

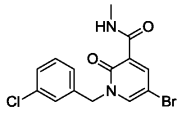


1-(3-Гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (158 мг, 0,392 ммоль), HATU (222 мг, 0,584 ммоль), DIPEA (0,28 мл, 1,603 ммоль), циклопропанамин (0,054 мл, 0,784 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли раствор LiCl (20 мл), и реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экс-

трагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 476 мг желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 147 мг белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-циклопропил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (46 мг, 0,121 ммоль, выход 30,9%) в качестве желаемого продукта.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,69 мин, $[MH]^+$=342.

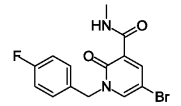
Промежуточное соединение 108. 5-Бром-1-(3-хлорбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-(Бромметил)-3-хлорбензол (0,097 мл, 0,736 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (170 мг, 0,736 ммоль) и карбоната калия (203 мг, 1,472 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (220 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,06 мин, $[MH]^+$=354,9 и 356,9.

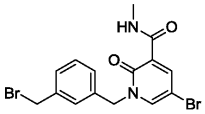
Промежуточное соединение 109. 5-Бром-1-(4-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (150 мг, 0,649 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли карбонат калия (179 мг, 1,298 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (118 мкл, 0,947 ммоль). Смесь нагревали до 65°C. Нагревание продолжали в течение выходных дней. После этого добавляли дополнительную порцию 1-(бромметил)-4-фторбензола (81 мкл, 0,649 ммоль) и карбоната калия (90 мг, 0,649 ммоль), и перемешивание продолжали дополнительно в течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию 1-(бромметил)-4-фторбензола (81 мкл, 0,649 ммоль), и реакцию продолжали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (585 мкл, 32,5 ммоль), концентрировали в вакууме и наливали на воду (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (336 мг). Остаток наносили в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта 5-бром-1-(4-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (127 мг, 0,374 ммоль, выход 57,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,96 мин, $[MH]^+$=339,0, 341,0.

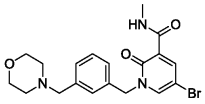
Промежуточное соединение 110. 5-Бром-1-(3-(бромметил)бензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (118 мг, 0,511 ммоль), 1,3-бис-(бромметил)бензол (162 мг, 0,613 ммоль) и карбонат калия (106 мг, 0,766 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь дополнительно нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь использовали в последующих реакциях в неочищенном виде без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[MH]^+$=415,0.

Промежуточное соединение 111. 5-Бром-N-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

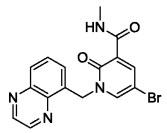


К раствору неочищенного 5-бром-1-(3-(бромметил)бензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (118 мг, 0,285 ммоль) (предполагаемая вводимая масса на основании расчетной чистоты

предшествующей стадии, содержит непрореагировавшее ИВ и другие примеси) в ацетонитриле (2 мл) добавляли морфолин (124 мг, 1,425 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали и суспендировали в MeOH. Эту смесь наносили на картридж 2 г SCX (предварительно элюированный MeOH) и элюировали MeOH (40 мл), а затем 2 M NH_3 в MeOH (40 мл). Все фракции объединяли и концентрировали с получением 318 мг неочищенного светло-желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% этанол/этилацетат)/циклогексан более 330 мл). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-N-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (79 мг, 0,188 ммоль, выход 66,0%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,45 мин, $[MH]^+$=420, 422.

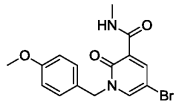
Промежуточное соединение 112. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(хиноксалин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (213 мг, 0,922 ммоль), 5-(бромметил)хиноксалин (308 мг, 1,383 ммоль), карбонат калия (254 мг, 1,838 ммоль) и метанол (2 мл) перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Полученный в результате раствор концентрировали с получением 815 мг оранжевого твердого вещества. Это вещество распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 400 мг коричневого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 5-бром-N-метил-2-оксо-1-(хиноксалин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (127 мг, 0,306 ммоль, выход 33,2%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,87 мин, $[MH]^+$=373, 375.

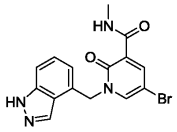
Промежуточное соединение 113. 5-Бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (205 мг, 0,887 ммоль), 1-(бромметил)-4-метоксибензол (274 мг, 1,363 ммоль), карбонат калия (250 мг, 1,809 ммоль) и метанол (2 мл) перемешивали при 65°C в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительную порцию 1-(бромметил)-4-метоксибензола (324 мг, 1,611 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученный в результате раствор концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Это вещество распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 650 мг оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% диэтиловый эфир/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 5-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (85 мг, 0,218 ммоль, выход 24,55%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=351, 353.

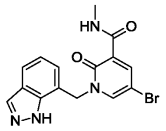
Промежуточное соединение 114. 1-((1H-Индазол-4-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (130 мг, 0,563 ммоль), 4-(бромметил)-1H-индазола гидробромид (214 мг, 0,731 ммоль), карбонат калия (223 мг, 1,614 ммоль) и ДМФ (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли раствор LiCl (20 мл), и реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 430 мг оранжевого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-((1H-индазол-4-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (234 мг, 0,453 ммоль, выход 81%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,78 мин, $[MH]^+$=361, 363.

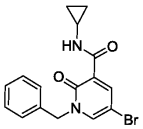
Промежуточное соединение 115. 1-((1H-Индазол-7-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (312 мг, 1,350 ммоль), 7-(бромметил)-1H-индазола гидробромид (415 мг, 1,421 ммоль), карбонат калия (558 мг, 4,04 ммоль) и ДМФ (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Добавляли раствор LiCl (20 мл), и реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением твердого вещества кремового цвета. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-60% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (396 мг, 0,877 ммоль, выход 65,0%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=361, 363.

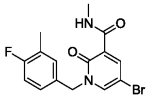
Промежуточное соединение 116. 1-Бензил-5-бром-N-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-Бензил-5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (1,09 г, 3,54 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли оксалилхлорид (0,929 мл, 10,61 ммоль) и ДМФ (0,014 мл, 0,177 ммоль), затем смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме и растворяли в ТГФ (10 мл), к раствору добавляли циклопропанамин (0,735 мл, 10,61 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выпаривали в вакууме, и остаток распределяли между ДХМ (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали раствором хлорида натрия, высушивали и выпаривали в вакууме с получением продукта (1,07 г) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, MH^+=346,9 и 348,9.

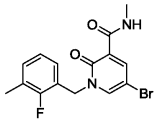
Промежуточное соединение 117. 5-Бром-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (195 мг, 0,844 ммоль), карбонат калия (233 мг, 1,688 ммоль) в растворе ДМФ (5 мл) перемешивали при кт и добавляли по каплям 4-(бромметил)-1-фтор-2-метилбензол (257 мг, 1,266 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, снова растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали водой (30 мл). Раствор концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-55% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (188 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[MH]^+$=353,0 и 355,0.

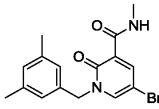
Промежуточное соединение 118. 5-Бром-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-(Бромметил)-2-фтор-3-метилбензол (176 мг, 0,866 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (200 мг, 0,866 ммоль) и карбоната калия (239 мг, 1,731 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (200 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,08 мин, MH^+=353,0 и 354,9.

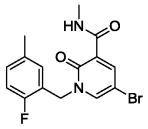
Промежуточное соединение 119. 5-Бром-1-(3,5-диметилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-(Бромметил)-3,5-диметилбензол (155 мг, 0,779 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (180 мг, 0,779 ммоль) и карбоната калия (215 мг, 1,558 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (160 мг) в виде твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,14 мин, $[MH]^+$=349,0 и 351,0.

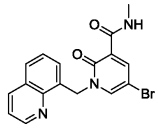
Промежуточное соединение 120. 5-Бром-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



2-(Бромметил)-1-фтор-4-метилбензол (0,264 мл, 1,948 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (300 мг, 1,298 ммоль) и карбоната калия (359 мг, 2,60 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой 2 раза промывали водой. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Желтое масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 25 г силикагеля SNAP, которую элюировали в смеси циклогексан:этилацетат (0-75%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта (330 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,07 мин, $[MH]^+$=352,9 и 354,9.

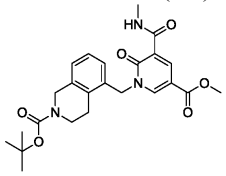
Промежуточное соединение 121. 5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



8-(Бромметил)хинолин (288 мг, 1,298 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (200 мг, 0,866 ммоль) и карбоната калия (239 мг, 1,731 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-80% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (220 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,01 мин, $[MH]^+$=372,1 и 374,1.

Промежуточное соединение 122. трет-Бутил-5-((5-(метоксикарбонил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

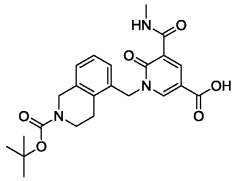


DIAD (0,11 мл, 0,566 ммоль) добавляли к суспензии метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (60 мг, 0,285 ммоль), трет-бутил-5-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (110 мг, 0,418 ммоль) и трифенилфосфина (152 мг, 0,580 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли дополнительные порции DIAD (0,11 мл, 0,566 ммоль) и трифенилфосфина (150 мг, 0,571 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Добавляли дополнительные порции DIAD (0,11 мл, 0,566 ммоль) и трифенилфосфина (150 мг, 0,571 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 1,3 г оранжевого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-5-((5-(метоксикарбонил)-3-

(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (522 мг, 0,236 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,13 мин, $[MH]^+$=456,3.

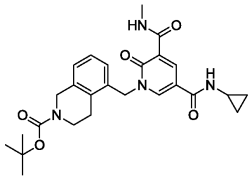
Промежуточное соединение 123. 1-((2-(трет-Бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-5-((5-(метоксикарбонил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (522 мг, 0,241 ммоль), гидроксид лития (25 мг, 1,044 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (3 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор разбавляли нас. водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл), затем водный слой подкисляли до pH 4 уксусной кислотой, а затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 1-((2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (71 мг, 0,145 ммоль, выход 60,1%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,03 мин, $[MH]^+$=442.

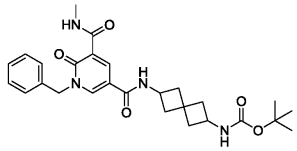
Промежуточное соединение 124. трет-Бутил-5-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



1-((2-(трет-Бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (67 мг, 0,152 ммоль), HATU (88 мг, 0,231 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,458 ммоль), циклопропанамин (0,03 мл, 0,433 ммоль) и ДМФ (1 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Добавляли дополнительные порции HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,458 ммоль) и циклопропанамина (0,03 мл, 0,433 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 3 ч при кт. Добавляли дополнительные порции HATU (84 мг, 0,221 ммоль), DIPEA (0,08 мл, 0,458 ммоль) и циклопропанамина (0,03 мл, 0,426 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч при кт. Реакционную смесь промывали водой (20 мл), распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением оранжевого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc)/циклогексан, затем 25% EtOH в EtOAc). Надлежащие фракции концентрировали с получением 31 мг бесцветного масла. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-5-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (4,2 мг, 7,87 мкмоль, выход 5,18%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,04 мин, $[MH]^+$=481.

Промежуточное соединение 125. трет-Бутил-(6-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат

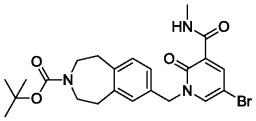


2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (80 мг, 0,172 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (5 мг, 0,041 ммоль), трет-бутил-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (78 мг, 0,344 ммоль), триэтиламин (0,08 мл, 0,574 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 200 мг беловатого твердого вещества, которое очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя 0-60% (25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением трет-бутил-(6-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (86 мг, 0,148 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,09 мин, $[MH]^+$=495.

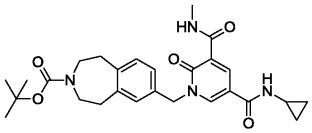
Промежуточное соединение 126. трет-Бутил-7-((5-бром-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-

ил)метил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилат



DIAD (0,1 мл, 0,514 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,433 ммоль), трет-бутил-7-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилата (180 мг, 0,649 ммоль) и трифенилфосфина (134 мг, 0,511 ммоль) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли дополнительные порции DIAD (0,1 мл, 0,514 ммоль) и трифенилфосфина (136 мг, 0,519 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 1,06 г желтого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% этилацетат/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-7-((5-бром-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилата (193 мг, 0,354 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,22 мин, $[MH]^+$=490, 492.

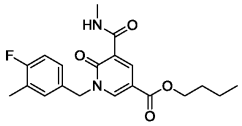
Промежуточное соединение 127. трет-Бутил-7-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилат



трет-Бутил-7-((5-бром-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилат (190 мг, 0,387 ммоль), карбонил кобальта (40 мг, 0,117 ммоль), циклопропанамин (0,054 мл, 0,775 ммоль), DMAP (97 мг, 0,794 ммоль), ацетат палладия (5 мг, 0,022 ммоль) и Xantphos (13 мг, 0,022 ммоль) объединяли во флаконе для микроволнового реактора и дегазировали, добавляли 1,4-диоксан (3,5 мл), и флакон нагревали при 80°C в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали через целлит и распределяли между водой и EtOAc, промывали 2 М HCl и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои объединяли и высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 240 мг зеленого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-50% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 175 мг желтого масла. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением трет-бутил-7-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилата (99 мг, 0,160 ммоль, выход 41,3%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,06 мин, $[MH]^+$=495.

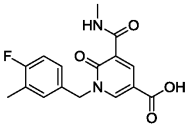
Промежуточное соединение 128. Бутил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



4-(Бромметил)-1-фтор-2-метилбензол (0,805 г, 3,96 ммоль) добавляли к раствору бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1 г, 3,96 ммоль) и карбоната калия (1,096 г, 7,93 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (900 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,24 мин, $[MH]^+$=375,1.

Промежуточное соединение 129. 1-(4-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

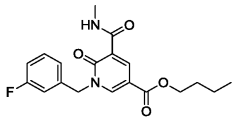


Бутил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (900 мг, 2,404 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (10 мл) и воды (10 мл). К раствору добавляли гидроксид

лития (115 мг, 4,81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли 2 М водный раствор HCl (3,61 мл, 7,21 ммоль), и полученное в результате твердое вещество промывали водой с получением продукта (1 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=319,0.

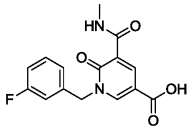
Промежуточное соединение 130. Бутил-1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



1-(Бромметил)-3-фторбензол (0,729 мл, 5,95 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1 г, 3,96 ммоль) и карбоната калия (1,096 г, 7,93 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и распределяли между этилацетатом (40 мл) и водой (40 мл). Органический слой промывали водой (2×40 мл). Это вещество пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате желтое масло растворяли в ДХМ и очищали на колонке 100 г силикагеля Biotage SNAP, используя градиент 0-75% этилацетат/циклогексан. Чистые фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 2 ч для высушивания в вакууме с получением бутил-1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,23 г, 3,41 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,16 мин, $[MH]^+$=361,1.

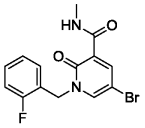
Промежуточное соединение 131. 1-(3-Фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Гидроксид натрия (3,41 мл, 2,5 М, 8,53 ммоль) в воде добавляли к перемешанному раствору бутил-1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,23 г, 3,41 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и оставляли стоять на ночь. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 2 М HCl, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Эту смесь распределяли между этилацетатом (40 мл) и водой (40 мл), и органический слой экстрагировали водой (2×40 мл); водный слой помещали в круглодонную колбу, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество оставляли на 3 ч для высушивания в вакууме с получением 1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,252 г, 3,29 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества с 12 моль% примеси NaCl. Примесь была перенесена в дальнейший синтез.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=305,0.

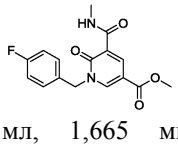
Промежуточное соединение 132. 5-Бром-1-(2-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



1-(Бромметил)-2-фторбензол (0,392 мл, 3,25 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (500 мг, 2,164 ммоль) и карбоната калия (598 мг, 4,33 ммоль) в ДМФ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 2 ч, распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой промывали 2 раза водой. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Желтое масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 50 г силикагеля SNAP, которую элюировали в смеси циклогексан:этилацетат (0-75%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением продукта (536,3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=338,9 и 340,9.

Промежуточное соединение 133. Метил-1-(4-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

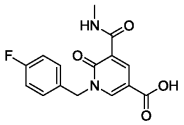


1-(Бромметил)-4-фторбензол (0,207 мл, 1,665 ммоль) добавляли к раствору метил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (350 мг, 1,665 ммоль) и карбоната калия

(460 мг, 3,33 ммоль) в ДМФ (15 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разделяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме, наносили в ДХМ (3 мл) и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 25 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (428 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=319,0.

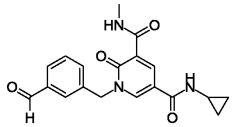
Промежуточное соединение 134. 1-(4-Фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метил-1-(4-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (330 мг, 1,037 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (4 мл) и воды (4,00 мл). К раствору добавляли гидроксид лития (49,7 мг, 2,074 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли 2 М водный раствор HCl (1,555 мл, 3,11 ммоль), и реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и 10% MeOH/ДХМ (10 мл). Водный слой дополнительно промывали 10% MeOH/ДХМ (2×10 мл). Органические слои объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением продукта (123,5 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=305,0.

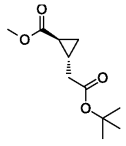
Промежуточное соединение 135. N^5-Циклопропил-1-(3-формилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К перемешанному раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (300 мг, 1,275 ммоль) и карбоната калия (353 мг, 2,55 ммоль) в ДМФ (5,101 мл) в атмосфере азота при кт добавляли 3-(бромметил)бензальдегид (381 мг, 1,913 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (60 мл), и в этот момент продукт выпадал в осадок. Суспензию экстрагировали этилацетатом (150 мл, затем 2×50 мл), чтобы растворить слаборастворимый осадок. Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (2×20 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (588 мг). Это масло наносили в сухом состоянии на картридж SNAP (25 г) и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта N^5-циклопропил-1-(3-формилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (369 мг, 0,992 ммоль, выход 78%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=354,1.

Промежуточное соединение 136. (+/-)-(транс)-Метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилат

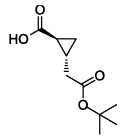


Раствор диизопропиламина (5,70 мл, 40 ммоль) в ТГФ (25 мл) в атмосфере азота обрабатывали при -78°C н-бутиллитием (25 мл, 40,0 ммоль, 1,6 М в гексанах). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 мин, затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем снова охлаждали до -78°C. Раствор обрабатывали добавлением по каплям трет-бутилацетата (5,37 мл, 40,0 ммоль) в ТГФ (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, после чего обрабатывали (E)метил-4-бромбут-2-еноатом (7,16 г, 40 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч (оранжевый раствор), а затем отбирали аликвоту, которую растворяли в ДХМ, промывали водой, высушивали, используя фазовый сепаратор, и концентрировали в вакууме. Спустя в общей сложности 1,5 ч реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и подогревали до кт. Смесь распределяли между водой и AcOEt, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали AcOEt, и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-(транс)метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилата (8,30 г, 38,7 ммоль, выход 97%) в виде желтого масла.

Раствор (+/-)-(транс)метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилата (8,30 г, 38,7 ммоль) с примесью (E)метил-4-брombут-2-еноата (25% по ЯМР) в метаноле (140 мл) обрабатывали палладием на углероде (1,5 г, 1,41 ммоль, 50% влажной массы, 10% мас./мас.), и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) в течение 4 ч. Затем палладий отфильтровывали и промывали AcOEt. Добавляли триэтиламин (2,70 мл, 19,37 ммоль), и смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между AcOEt и водой, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали AcOEt, и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-(транс)метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилата (7 г, 32,7 ммоль, выход 84%) в виде оранжево-красного масла, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.68 (s, 3H), 2.23 (d, J=7.1 Гц, 2H), 1.67 (dqd, J=8.9, 6.8, 6.8, 6.8, 4.2 Гц, 1H), 1.43-1.53 (m, 10H), 1.23-1.29 (m, 1H), 0.81 (ddd, J=8.3, 6.3, 4.5 Гц, 1H).

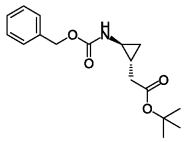
Промежуточное соединение 137. (+/-)-(транс)-2-(2-(трет-Бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоновая кислота



Раствор (+/-)-(транс)метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилата (1071 мг, 5 ммоль) в ТГФ (15 мл) при кт обрабатывали NaOH (5 мл, 10,00 ммоль, 2 М водный раствор), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. Поскольку смесь оставалась двухфазной, добавляли MeOH (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем растворитель концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде и обрабатывали HCl (2 н. водный раствор), а затем дважды экстрагировали AcOEt. Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением после растирания с Et_2O (+/-)-(транс)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоновой кислоты (720 мг, 3,60 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 2.26 (ABq, J=7.1, 5.6 Гц, 2H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 10H), 1.29-1.39 (m, 1H), 0.87-0.95 (m, 1H). Обмениваемый протон не наблюдали.

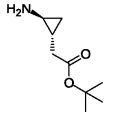
Промежуточное соединение 138. (+/-)-трет-Бутил-2-((транс)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)циклопропил)ацетат



Раствор (+/-)-(транс)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоновой кислоты (720 мг, 3,60 ммоль) обрабатывали триэтиламином (1,50 мл, 10,79 ммоль), затем дифенилфосфоразидатом (0,930 мл, 4,32 ммоль), а затем спустя 2 мин бензиловым спиртом (0,748 мл, 7,19 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 110°C и следили по ЖХМС. Образование пузырьков воздуха происходило чрезвычайно быстро. Через 4 ч смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и слои разделяли. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Очистку неочищенного продукта (приблизительно 1,6 г) выполняли с помощью флэш-хроматографии на Biotage SP4 (колонка 50 г силикагеля, 30% EtOAc/гексаны) с получением (+/-)-трет-бутил-2-((транс)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)циклопропил)ацетата (660 мг, 2,16 ммоль, выход 60%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,20 мин, $[M+Na]^+$=328,2.

Промежуточное соединение 139. (+/-)-трет-Бутил 2-((транс)-2-аминоциклопропил)ацетат



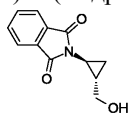
Раствор (+/-)-трет-бутил 2-((транс)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)циклопропил)ацетата (660 мг, 2,16 ммоль) в метаноле (40 мл) обрабатывали палладием на углероде (150 мг, 0,14 ммоль, 50% влажной массы, 10% мас./мас.), и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) в течение 5 ч. Катализатор удаляли пропусканием через слой целлита и промывали метанолом. Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме с получением (+/-)-трет-бутил-2-((транс)-2-аминоциклопропил)ацетата (380 мг, 2,219 ммоль, выход 103%) в виде светло-желтого масла. Дальнейшие эксперименты показали, что этот продукт содержит примесь линейно-цепочечного амина (в соотношении 2:1 в пользу желаемого продукта). Эту смесь использовали в неочищенном виде в последующих ре-

акциях.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 2.08-2.17 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 10H), 0.92-1.05 (m, 1H), 0.54-0.62 (m, 1H), 0.34-0.42 (m, 1H). Обмениваемые протоны не наблюдали.

Промежуточное соединение 140. 2-((1S,2S)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион.

Промежуточное соединение 141. 2-((1R,2R)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



2-((транс)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (3,2 г) очищали хиральной ВЭЖХ. Рацемат (300 мг) растворяли в EtOH (2 мл) при нагревании. Ввод: На колонку вводили 2 мл раствора (50% EtOH/гептан, скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100, колонка 30 мм×25 см Chiralpak AD-H (5 мкм), номер партии ADH12143-01). Общее число вводов=11. Фракции с 11-15,5 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 18-28 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем переносили в точно взвешенные колбы. Конечные соединения выделяли из ДХМ и гептана с целью получения твердого вещества.

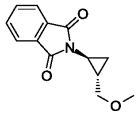
Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением промежуточного соединения 140 (1,38 г).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,65 мин, $[M-OH]^+$=200,2.

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением промежуточного соединения 141 (1,36 г).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,65 мин, $[M-OH]^+$=200,2.

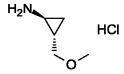
Промежуточное соединение 142. 2-((1S,2S)-2-(Метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



2-((1S,2S)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (200 мг, 0,92 ммоль) и N^1,N^1,N^8,N^8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (592 мг, 2,76 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл). Медленно добавляли триметилоксония тетрафторборат (409 мг, 2,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, затем водный слой экстрагировали ДХМ (2×20 мл), а органический слой промывали водой (20 мл) и нас. раствором бикарбоната натрия (20 мл). Этот раствор пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали до приблизительно 5 мл. Раствор очищали флэш-хроматографией, используя колонку Biotage SNAP (25 г) с градиентом 0-100% этилацетат/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, концентрировали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт высушивали в потоке азота с получением 2-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (193 мг, 0,709 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=232,4.

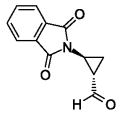
Промежуточное соединение 143. (1S,2S)-2-(Метоксиметил)циклопропанамина гидрохлорид



Гидрат гидразина (0,023 мл, 0,745 ммоль) медленно добавляли к суспензии 2-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (193 мг, 0,71 ммоль) в этаноле (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в атмосфере азота в течение 2 дней, после чего добавляли дополнительное количество гидрата гидразина (0,023 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота в течение ночи и добавляли дополнительное количество гидрата гидразина (0,023 мл, 0,75 ммоль). Нагревание продолжали в атмосфере азота в течение 4 ч. Суспензию охлаждали в ледяной бане, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат подкисляли до pH 1 2 M HCl, и растворитель концентрировали до приблизительно 10 мл. Белый осадок отфильтровывали и промывали ДХМ. Фильтрат помещали в круглодонную колбу, и растворитель концентрировали до приблизительно 3 мл. Было отмечено некоторое количество белого осадка, поэтому добавляли этилацетат, и суспензию пропускали через гидрофобную фритту, чтобы отфильтровать остаточное твердое вещество. Продукт оставляли для высушивания в потоке азота с получением неочищенного (1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропанамина, соли HCl (106 мг, 0,51 ммоль, выход 71%) в виде оранжевого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.37-3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, J=10.4, 6.5 Гц, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.27-1.35 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H). Обмениваемых протонов не наблюдали.

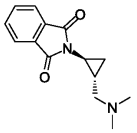
Промежуточное соединение 144. (1S,2S)-2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)циклопропанкарбальдегид



2-((1S,2S)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (287 мг, 1,32 ммоль) перемешивали в ДХМ (10 мл) и медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (616 мг, 1,45 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (10% в воде, 50 мл) и распределяли между ДХМ и нас. раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали нас. раствором бикарбоната натрия (20 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл) и пропускали через гидрофобную фритту. Растворитель концентрировали до приблизительно 5 мл в вакууме, и полученное в результате масло очищали флэш-хроматографией, используя колонку Biotage с 25 г SNAP и градиент 0-70% этилацетат/циклогексан. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали, и продукт оставляли для высушивания в потоке азота с получением (1S,2S)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)циклопропанкарбальдегида (235 мг, 1,092 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=216,4.

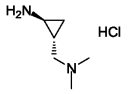
Промежуточное соединение 145. 2-((1S,2R)-2-((Диметиламино)метил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



Триацетоксиборгидрид натрия (370 мг, 1,75 ммоль) добавляли к раствору (1S,2S)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)циклопропанкарбальдегида (235 мг, 1,09 ммоль) и диметиламина (2 М в ТГФ, 0,573 мл, 1,15 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали до приблизительно 5 мл. Этот раствор очищали флэш-хроматографией, используя колонку Biotage 25 г SNAP и градиент 0-75% (20% метанольный раствор аммиака в ДХМ)/ДХМ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме. Продукт оставляли для высушивания в потоке азота с получением 2-((1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (76,1 мг, 0,31 ммоль, выход 29%) в виде желтого масла.

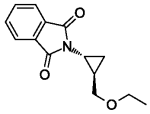
ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,81 мин, $[MH]^+$=245,3.

Промежуточное соединение 146. (1S,2R)-2-((Диметиламино)метил)циклопропанамина гидрохлорид



Гидрат гидразина (15 мкл, 0,478 ммоль) добавляли к раствору 2-((1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (76 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота в течение 90 мин, после чего добавляли дополнительное количество гидрата гидразина (15 мкл, 0,48 ммоль), и нагревание продолжали в атмосфере азота в течение ночи. Суспензию охлаждали в ледяной бане, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат подкисляли до pH 1 2 М HCl и концентрировали до приблизительно 10 мл. Полученный в результате белый остаток удаляли фильтрованием и промывали этанолом, и фильтрат концентрировали до приблизительно 5 мл. Этот остаток пропускали через гидрофобную фритту и оставляли для высушивания в потоке азота с получением неочищенного (1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропанамина гидрохлорида (95,8 мг, 0,19 ммоль, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. Чистота неочищенного продукта составляла около 30%, и его использовали в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 147. 2-((1R,2R)-2-(Этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион

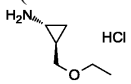


Реагент Меервейна (525 мг, 2,76 ммоль) медленно добавляли к суспензии 2-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 0,921 ммоль) и N^1,N^1,N^8,N^8-тетраметилнафталин-1,8-диамина (592 мг, 2,76 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой промывали нас. раствором бикарбоната натрия (10 мл) и пропускали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли в вакууме, и остаточное масло растворяли в ДХМ. Этот раствор очищали флэш-хроматографией, используя колонку Biotage 10 г SNAP и градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате масло очищали MDAP (муравьиная кислота), и фракции,

содержащие продукт, концентрировали. Продукт высушивали в потоке азота с получением 2-((1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (145 мг, 0,59 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,94 мин, $[MH]^+$=246,4.

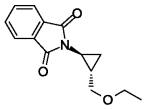
Промежуточное соединение 148. (1R,2R)-2-(Этоксиметил)циклопропанамина гидрохлорид



Моногидрат гидразина (0,029 мл, 0,59 ммоль) добавляли к раствору 2-((1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (145 мг, 0,59 ммоль) в этаноле (8 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в атмосфере азота в течение ночи, после чего добавляли дополнительное количество гидрата гидразина (0,029 мкл, 0,59 ммоль), и температуру повышали до 50°C. Нагревание продолжали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до кт, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат подкисляли до pH 1 2 M HCl, и растворитель концентрировали до приблизительно 10 мл. Полученный в результате белый осадок отфильтровывали и промывали ДХМ. В фильтрате образовалось дополнительное количество белого осадка, поэтому его пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме. Продукт оставляли для высушивания в потоке азота с получением соли гидрохлорида (1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропанамина (160 мг, 0,42 ммоль, выход 71%) в виде беловатого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.70 (dd, J=10.3, 6.1 Гц, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.40 (dd, J=10.5, 6.8 Гц, 1H), 2.67 (dt, J=7.6, 3.8 Гц, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.23-1.32 (m, 4H), 1.04-1.11 (m, 1H). Обмениваемых протонов не наблюдали.

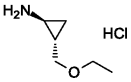
Промежуточное соединение 149. 2-((1S,2S)-2-(Этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



Реагент Меервейна (350 мг, 1,84 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 0,92 ммоль) и N^1,N^1,N^8,N^8-тетраметилнафталин-1,8-диамина (395 мг, 1,84 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 1 ч. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и нас. раствором бикарбоната натрия (20 мл), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали до приблизительно 10 мл. Этот раствор очищали флэш-хроматографией, используя колонку Biotage 25 г SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме. Продукт оставляли на ночь для высушивания в потоке азота с получением 2-((1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (188 мг, 0,74 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,94 мин, $[MH]^+$=246,2.

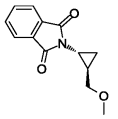
Промежуточное соединение 150. (1S,2S)-2-(Этоксиметил)циклопропанамина гидрохлорид



Гидрат гидразина (0,072 мл, 0,81 ммоль) добавляли к суспензии 2-((1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (188 мг, 0,77 ммоль) в этаноле (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в атмосфере азота в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, фильтровали и промывали холодным этанолом. Фильтрат подкисляли до pH 1 2 M HCl, и растворитель концентрировали до приблизительно 5 мл. Оставшийся белый осадок отфильтровывали и промывали ДХМ, и фильтрат помещали в круглодонную колбу. Растворитель удаляли в вакууме и наблюдали незначительные количества белого осадка. Этот осадок отфильтровывали и промывали ДХМ, а растворитель фильтрата удаляли в вакууме. Продукт оставляли для высушивания в потоке азота на 2 ч с получением соли гидрохлорида (1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропанамина (21 мг, 0,04 ммоль, выход 5%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.70 (dd, J=10.5, 5.9 Гц, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.40 (dd, J=10.5, 6.6 Гц, 1H), 2.67 (dt, J=7.6, 3.8 Гц, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 4H), 1.04-1.11 (m, 1H). Обмениваемых протонов не наблюдали.

Промежуточное соединение 151. (±)-2-((транс)-2-(Метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион

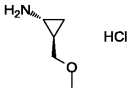


(±)-2-((транс)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (150 мг, 0,69 ммоль) и

N^1,N^1,N^8,N^8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (443 мг, 2,07 ммоль) растворяли в ДХМ (7 мл) и медленно добавляли триметилоксония тетрафторборат (320 мг, 2,16 ммоль), Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при кт. Через 30 мин суспензию распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 520 мг желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением (±)-2-((транс)-2-(метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (62 мг, 0,24 ммоль, выход 35%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=232,2.

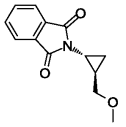
Промежуточное соединение 152. (±)-(транс)-2-(Метоксиметил)циклопропанамина гидрохлорид



(±)-2-((транс)-2-(Метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (68 мг, 0,29 ммоль) добавляли к метиламину (33% в этаноле, 0,5 мл, 4,02 ммоль), а затем раствор нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Образовался белый осадок, который фильтровали в вакууме. Фильтрат выпаривали в вакууме (250 мбар, кт). Добавляли 4 М HCl в диоксане (1,25 мл, 5,00 ммоль), раствор концентрировали с получением (±)-(транс)-2-(метоксиметил)циклопропанамина гидрохлорида (147 мг, 0,267 ммоль, выход 91%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.35 (ушир. s., 3H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (dd, J=10.5, 7.1 Гц, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 1.44 (td, J=6.6, 3.7 Гц, 1H), 0.93 (ddd, J=9.8, 5.7, 4.0 Гц, 1H), 0.66 (dt, J=7.6, 6.0 Гц, 1H).

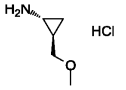
Промежуточное соединение 153. 2-((1R,2R)-2-(Метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



2-((1R,2R)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (205 мг, 0,94 ммоль) и N^1,N^1,N^8,N^8-тетраметилнафталин-1,8-диамин (602 мг, 2,81 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и медленно добавляли триметилоксония тетрафторборат (410 мг, 2,77 ммоль), Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при кт. Через 1,5 ч суспензию распределяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (863 мг) в виде желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-50% EtOAc/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 2-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона (193 мг, 0,75 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=232,4.

Промежуточное соединение 154. (1R,2R)-2-(Метоксиметил)циклопропанамина гидрохлорид

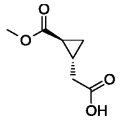


Гидрат гидразина (0,043 мл, 0,88 ммоль) медленно добавляли к суспензии 2-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)изоиндолин-l,3-диона (194 мг, 0,84 ммоль) в этаноле (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере N_2 в течение ночи.

Белый осадок отфильтровывали в вакууме. Фильтрат подкисляли до pH 1 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль) и концентрировали с получением (1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропанамина гидрохлорида (240 мг, 0,84 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.33 (ушир. s., 3H), 3.30 (dd, J=10.5, 6.1 Гц, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (dd, J=10.6, 7.2 Гц, 1H), 2.45 (dd, J=8.1, 3.7 Гц, 1H), 1.44 (dt, J=6.4, 3.4 Гц, 1H), 0.92 (ddd, J=9.8, 5.7, 4.0 Гц, 1H), 0.67 (dt, J=7.6, 6.1 Гц, 1H).

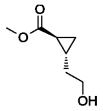
Промежуточное соединение 155. (+/-)-2-((транс)-2-(Метоксикарбонил)циклопропил)уксусная кислота



Раствор (+/-)-(транс)метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклопропанкарбоксилата (321 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C обрабатывали добавлением по каплям ТФУ (2 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Аликвоту концентрировали в вакууме и показали полное преобразование. Оставшийся раствор концентрировали в вакууме и выпаривали совместно с Et_2O, затем с ДХМ с получением (+/-)-2-((транс)-2-(метоксикарбонил)циклопропил)уксусной кислоты (200 мг, 1,27 ммоль, выход 84%) в виде очень светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.72 (s, 3H), 2.40-2.46 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.31-1.37 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 1H). Обмениваемого протона не наблюдали.

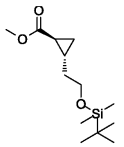
Промежуточное соединение 156. (+/-)-(транс)-Метил-2-(2-гидроксиэтил)циклопропанкарбоксилат



Раствор (+/-)-2-((транс)-2-(метоксикарбонил)циклопропил)уксусной кислоты (967 мг, 6,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C обрабатывали комплексом борана с тетрагидрофураном (1 М в ТГФ, 15,29 мл, 15,29 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. После перемешивания в общей сложности в течение 2 ч полученную в результате смесь обрабатывали метанолом (4,95 мл, 122,0 ммоль) и через 5 мин концентрировали в вакууме. Очистку этого остатка флэш-хроматографией на SP4 выполняли, используя колонку 50 г силикагеля и элюируя 50% градиентом GLOBAL (AcOEt в гексанах) с получением после концентрирования в вакууме - (+/-)-(транс)метил-2-(2-гидроксиэтил)циклопропанкарбоксилата (1,6 г, 11,10 ммоль, выход 60%) в виде бесцветного масла, а затем дополнительной партии (+/-)-(транс)метил-2-(2-гидроксиэтил)циклопропанкарбоксилата (404 мг, 2,80 ммоль, выход 15%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.74 (t, J=6.5 Гц, 2H), 3.65-3.69 (m, 3H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 1H), 0.73-0.81 (m, 1H). Обмениваемого протона не наблюдали.

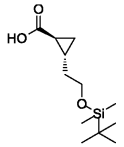
Промежуточное соединение 157. (+/-)-(транс)-Метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанкарбоксилат



Раствор (+/-)-(транс)метил-2-(2-гидроксиэтил)циклопропанкарбоксилата (404 мг, 2,80 ммоль) в ДХМ (15 мл) при кт обрабатывали имидазолом (286 мг, 4,20 ммоль), затем TBDMS-Cl (507 мг, 3,36 ммоль), затем DMAP (34,2 мг, 0,28 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Очень быстро образовался белый осадок. Смесь разбавляли ДХМ и водой, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ, и объединенные органические вещества высушивали с использованием фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-(транс)метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанкарбоксилата (724 мг, 2,80 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.65-3.71 (m, 5H), 1.39-1.59 (m, 4H), 1.14-1.21 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.71-0.77 (m, 1H), 0.05 (s, 6H).

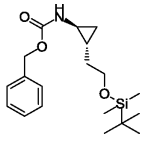
Промежуточное соединение 158. (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанкарбоновая кислота



Раствор (+/-)-(транс)метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-циклопропанкарбоксилата (724 мг, 2,80 ммоль) в метаноле (8 мл) при кт обрабатывали NaOH (2,80 мл, 5,60 ммоль, 2 н. в воде), и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между AcOEt и водой, и смесь обрабатывали HCl (2,80 мл, 5,60 ммоль, 2 М водный раствор). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-циклопропанкарбоновой кислоты (549 мг, 2,25 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.66-3.72 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 3H), 1.42 (ddd, J=8.2, 4.6, 3.5 Гц, 1H), 1.21-1.29 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.81-0.86 (m, 1H), 0.06 (s, 6H). Обмениваемого протона не наблюдали.

Промежуточное соединение 159. (+/-)-Бензил-((транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропил)карбамат

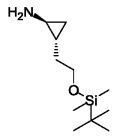


Раствор (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-циклопропанкарбоновой кислоты (2,31 г, 9,45 ммоль) в толуоле (40 мл) обрабатывали триэтиламином (3,95 мл, 28,4 ммоль), затем дифенилфосфоразидатом (2,444 мл, 11,34 ммоль), а затем через 2 мин бензиловым спиртом (1,966 мл, 18,90

ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 110°C. Через 6 ч смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Выполняли очистку неочищенного вещества (приблизительно 4 г) флэш-хроматографией на SP4, используя колонку 100 г силикагеля и элюируя 50% градиентом GLOBAL (EtOAc в гексанах) с получением после концентрирования в вакууме (+/-)-бензил-((транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропил)карбамата (1,57 г, 4,49 ммоль, выход 48%) в виде желтого масла.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,55 мин, $[MH]^+$=350,3.

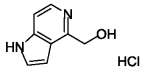
Промежуточное соединение 160. (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанамин



Раствор (+/-)-бензил-((транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-циклопропил)карбамата (1,4 г, 4,01 ммоль) в метаноле (30 мл) при кт обрабатывали палладием на углероде (300 мг, 0,28 ммоль, 10% мас./мас., 50% влажной массы), и полученную в результате суспензию перемешивали при этой температуре в атмосфере водорода (1 бар) в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме с получением (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанамина (920 мг, 4,27 ммоль, выход 107%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 3.64-3.67 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.33 (dt, J=13.6, 6.8 Гц, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.70-0.77 (m, 1H), 0.45-0.51 (m, 1H), 0.29 (dt, J=6.8, 5.3 Гц, 1H), 0.07 (s, 6 H). Обмениваемых протонов не наблюдали.

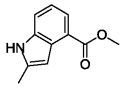
Промежуточное соединение 161. (1H-Пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метанола гидрохлорид



К раствору 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-карбоновой кислоты (400 мг, 2,47 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) в ТГФ (16 мл) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (1 М в ТГФ, 4,93 мл, 4,93 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили метанолом (0,998 мл, 24,67 ммоль) и соляной кислотой (1 М, 3,08 мл, 6,17 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при кт. Реакционную смесь оставляли стоять на ночь. В реакционной смеси был отмечен осадок, который отфильтровывали с получением (1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метанола гидрохлорида (306 мг, 1,33 ммоль, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,43 мин, $[MH]^+$=149,1.

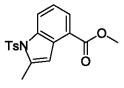
Промежуточное соединение 162. Метил-2-метил-1H-индол-4-карбоксилат



К серной кислоте (0,127 мл, 2,26 ммоль) добавляли 2-метил-1H-индол-4-карбоновую кислоту (400 мг, 2,28 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Apollo Scientific), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (65°C) в течение 18 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали бикарбонатом натрия, выпаривали в вакууме и растворяли в дихлорметане (40 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), и водный слой подвергали обратной экстракции дихлорметаном (2×20 мл). Органический слой высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта метил-2-метил-1H-индол-4-карбоксилата (430 мг, 2,16 ммоль, выход 95%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,94 мин, $[MH]^+$=190,2.

Промежуточное соединение 163. Метил-2-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилат

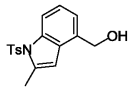


Метил-2-метил-1H-индол-4-карбоксилат (430 мг, 2,273 ммоль) растворяли в ДМФ (5,7 мл) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 136 мг, 3,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего подогревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли тозил-Cl (563 мг, 2,95 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (8 мл). В реакционной смеси был отмечен осадок, который отфильтровывали и промывали водой (2×10 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме с получением метил-2-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата

(680 мг, 1,88 ммоль, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,36 мин, $[MH]^+$=344,1.

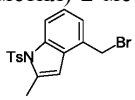
Промежуточное соединение 164. (2-Метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанол



Раствор метил-2-метил-1-тозил-1H-индол-4-карбоксилата (675 мг, 1,97 ммоль) в ДХМ (9,8 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и добавляли по каплям DIBAL-H (2,34 М в толуоле, 3,70 мл, 8,65 ммоль) в течение 30 мин, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили метанолом (795 мкл, 19,66 ммоль) еще при -78°C, а затем ее оставляли для подогрева до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли раствором виннокислого калия-натрия (50 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (692 мг). Образец наносили в дихлорметане на картридж 25 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-65% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта (2-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанола (535 мг, 1,61 ммоль, выход 82%) в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,12 мин, $[MH]^+$=316,1.

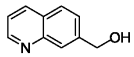
Промежуточное соединение 165. 4-(Бромметил)-2-метил-1-тозил-1H-индол



(2-Метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метанол (254 мг, 0,81 ммоль) растворяли в ДХМ (1611 мкл) и перемешивали при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (114 мкл, 1,21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (1 мл), наливали на воду (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта 4-(бромметил)-2-метил-1-тозил-1H-индола (351 мг, 0,56 ммоль, выход 69,1%) в виде пурпурной смолы.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,40 мин, $[MH]^+$=378,1, 380,0.

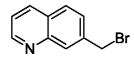
Промежуточное соединение 166. Хинолин-7-илметанол



К хинолин-7-карбоновой кислоте (200 мг, 1,16 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) в ТГФ (1 мл) добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (1 М в ТГФ, 3,46 мл, 3,46 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением желтого масла. Это масло очищали флэш-хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя 0-100% EtOAc/циклогексан), надлежащие фракции концентрировали с получением хинолин-7-илметанола (140 мг, 0,79 ммоль, выход 69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,71 мин, $[MH]^+$=160,1.

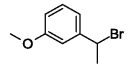
Промежуточное соединение 167. 7-(Бромметил)хинолин



Раствор хинолин-7-илметанола (63 мг, 0,40 ммоль) в HBr (48% в воде, 1 мл, 8,84 ммоль) нагревали до 80°C в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта 7-(бромметил)хинолина (115 мг, 0,26 ммоль, выход 65%, чистота 50%) в виде коричневого твердого вещества. Это вещество использовали в неочищенном виде в следующей реакции.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,60 мин, $[MH]^+$=222,1, 224,1.

Промежуточное соединение 168. 1-(1-Бромэтил)-3-метоксибензол

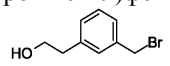


1-(3-Метоксифенил)этанол (1000 мг, 6,57 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) растворяли в ДХМ (6,6 мл) и перемешивали при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям PBr_3 (273 мкл, 2,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительную порцию PBr_3 (62,0 мкл, 0,657 ммоль), и реакционную смесь подогревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли дополнительную порцию PBr_3 (186 мкл, 1,971 ммоль). Через 18,5 ч реакционную смесь гасили водой (3 мл), нейтрализовали бикарбонатом натрия и разбавляли до 50 мл водой. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×20 мл), высушивали про-

пусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением 1-(1-бромэтил)-3-метоксибензола (1384 мг, 5,79 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,18 мин, не ионизируется при корректном $[MH]^+$.

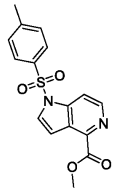
Промежуточное соединение 169. 2-(3-(Бромметил)фенил)этанол



Комплекс борана с тетрагидрофураном (1 М в ТГФ, 4,37 мл, 4,37 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(3-(бромметил)фенил)уксусной кислоты (500 мг, 2,18 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) в ТГФ (20 мл) при 0°С. Смесь оставляли для подогрева до кт и перемешивали в течение 2 ч. Избыток реагента гасили медленным добавлением MeOH при 0°С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вводили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 25 г силикагеля SNAP и элюируя градиентом 0-100% EtOAc/циклогексан с получением после концентрирования в вакууме 2-(3-(бромметил)фенил)этанола (440 мг, 2,05 ммоль, выход 94%) в виде коричневого остатка.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,87 мин, $[MH]^+$=216.

Промежуточное соединение 170. Метил-1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилат

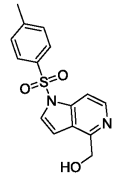


Раствор метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (501,7 мг, 2,85 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Matrix Scientific) в ДМФ (10 мл) охлаждали до приблизительно 0°С в ледяной бане в атмосфере азота. К этой перемешивающейся смеси добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 179,1 мг, 4,48 ммоль) с получением ярко-желтого раствора. Этот раствор перемешивали при 0°С в течение приблизительно 10 мин, после чего добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (700,1 мг, 3,67 ммоль). Смесь оставляли для подогрева до кт при перемешивании и перемешивали дополнительно в течение 2,25 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и перемешивали ее еще в течение 5 мин. К этой смеси добавляли нас. водный раствор хлорида лития (25 мл) и воду (25 мл). Полученный в результате мутный желтый раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяли и фильтровали через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества метил-1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (837,9 мг, 2,54 ммоль, выход 89%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=1,07 мин, m/z=331 для $[MH]^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 8.62 (d, J=5.4 Гц, 1Н), 8.09 (dd, J=5.6, 0.7 Гц, 1Н) 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2Н), 7.73 (d, J=3.7 Гц, 1Н), 7.42 (d, J=3.2 Гц, 1Н), 7.24-7.31 (m, 2Н), 4.04 (s, 3Н), 2.37 (s, 3Н).

Промежуточное соединение 171. (1-Тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)метанол

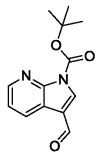


Смесь метил-1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (836,7 мг, 2,53 ммоль) и хлорид кальция (560,1 мг, 5,05 ммоль) в этаноле (10,0 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (10,0 мл) охлаждали до 0°С в ледяной бане при перемешивании в атмосфере азота. К этой смеси добавляли порциями боргидрид натрия (148,1 мг, 3,91 ммоль), после чего смесь извлекали из ледяной бани и оставляли для подогрева до кт. Смесь перемешивали при кт в течение 28 ч. Реакционную смесь подогревали до 40°С и перемешивали дополнительно в течение 19 ч, после чего оставляли для охлаждения до кт. К смеси добавляли нас. водный раствор хлорида аммония (10 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей. К этой смеси добавляли раствор хлорида натрия (10 мл), воду (25 мл) и этилацетат (30 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), и объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл). Органическую фазу фильтровали через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой, и картридж промывали метанолом (приблизительно 50 мл) и дихлорметаном (приблизительно 30 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое суспендировали в метаноле и непосредственно наносили сверху на ионообменную колонку 20 г Isolute с аминопропилом. Колонку элюировали 6 объемами колонки метанола. Необходимые фракции объединяли и выпаривали в потоке азота с получением стекловидного оранжевого твердого вещества; (1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)метанола (605,2 мг, 1,60 ммоль, выход 63%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=0,94 мин, m/z=303 для $[MH]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 8.42 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.62 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.71 (d, J=3.2 Гц, 1H), 4.95 (s, 2H) 4.23 (ушир. s., 1H), 2.38 (s, 3H).

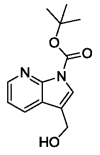
Промежуточное соединение 172. трет-Бутил-3-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат



К суспензии 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (304 мг, 2,08 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Enamine) и ди-трет-бутилдикарбоната (0,580 мл, 2,50 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DMAP (28 мг, 0,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 6,5 ч, а затем оставляли стоять на ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (3 мл) и наносили на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 30-50% этилацетата в циклогексане. Необходимые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, после чего остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества трет-бутил-3-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (420,7 мг, 1,71 ммоль, выход 82%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=0,97 мин, m/z=247 для $[MH]^+$.

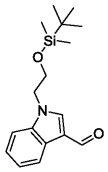
Промежуточное соединение 173. трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-3-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (420 мг, 1,71 ммоль) в этаноле (10 мл) охлаждали до 0°C при перемешивании в атмосфере азота, после чего добавляли боргидрид натрия (126,6 мг, 3,35 ммоль). Реакционную смесь оставляли для подогрева до кт и перемешивали в течение 1,25 ч. Добавляли водный раствор соляной кислоты (2 М, 4 капли), после чего сразу добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические фазы объединяли, фильтровали через картридж, содержащий гидрофобную фритту, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (5 мл), наносили на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 50-100% этилацетата в циклогексане. Необходимые фракции концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества трет-бутил-3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (199,7 мг, 0,80 ммоль, выход 47%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, m/z=249 для $[MH]^+$.

Промежуточное соединение 174. 1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-карбальдегид

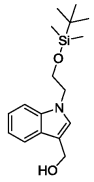


К суспензии 1H-индол-3-карбальдегида (49,7 мг, 0,34 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) и карбоната калия (72,7 мг, 0,53 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (0,088 мл, 0,41 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 20,5 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до кт и оставляли стоять на 2 дня. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические фазы объединяли, фильтровали через картридж, содержащий гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением оранжевого масла. Масло растворяли в дихлорметане (3 мл) и наносили на картридж 10 г силикагеля SNAP, который элюировали градиентом 20-70% этил-

ацетата в циклогексане. Необходимые фракции концентрировали в вакууме, после чего растворяли в дихлорметане (6 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением желтого масла 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-карбальдегида (98,8 мг, 0,33 ммоль, выход 95%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, m/z=249 для $[MH]^+$

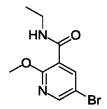
Промежуточное соединение 175. (1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метанол



Раствор 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-карбальдегида (97,5 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (2 мл) охлаждали до 0°C при перемешивании в атмосфере азота, после чего добавляли боргидрид натрия (25 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь оставляли для подогрева до кт и перемешивали в течение 6 ч. Добавляли воду (3 мл), и реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические фазы объединяли, фильтровали через картридж, содержащий гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (6 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением желтого масла (1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метанола (88,5 мг, 0,29 ммоль, выход 90%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 7.74 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.25 (dt, J=7.1 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (dt, J=7.1 Гц, 1.0 Гц, 1H), 4.88 (d, J=4.9 Гц, 2H), 4.23 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.93 (t, J=5.6 Гц, 2H), 1.37 (ушир t, J=5.4 Гц 1H), 0.86 (s, 9H), -0.09 (2, 6H).

Промежуточное соединение 176. 5-Бром-N-этил-2-метоксиникотинамид



К раствору 5-бром-2-метоксиникотиновой кислоты (15 г, 64,6 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Combiblocks) в ДХМ (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли оксалилдихлорид (16,98 мл, 194,0 ммоль) с последующим медленным добавлением ДМФ (5,01 мл, 64,6 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при кт. Отбирали небольшую аликвоту реакционной смеси и гасили MeOH, ТСХ показала полное преобразование ИВ. Затем реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в ДХМ (150 мл) и обрабатывали этанамина гидрохлоридом (7,91 г, 97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при кт. Затем к реакционной смеси добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на колонке силикагеля 100-200 и элюировали 16% EtOAc/н-гексан. Собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта 5-бром-N-этил-2-метоксиникотинамида (11 г, 41.0 ммоль, выход 64%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (10 мин RND-FA-10-MIN): Rt=4,22 мин, $[MH]^+$=261.

Условия ЖХМС: RND-FA-10-MIN.

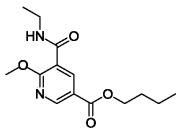
Колонка: Acquity BEH C18 (100×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: A: 0,05% муравьиная кислота в ACN; B: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин)/% B: 0/97, 0,4/97, 7,5/2, 9,5/2, 9,6/97, 10/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 177. Бутил-5-(этилкарбамоил)-6-метоксиникотинат



К раствору 5-бром-N-этил-2-метоксиникотинамида (11 г, 41,0 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли триэтиламин (17,16 мл, 123 ммоль), 1-бутанол (11,98 мл, 205 ммоль) и Xantphos (1,662 г, 2,87 ммоль) в стальной бомбе. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли ацетат палладия(II) (0,921 г, 4,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода при кт. Затем стальную бомбу закрывали, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (100 psi (689,476 кПа)) при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через слой целлита и промывали этилацетатом. Фильтрат распределяли между этилацета-

том и холодной водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на колонке силикагеля 100-200, которую элюировали 25% EtOAc/н-гексан. Собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта бутил-5-(этилкарбамоил)-6-метоксиникотината (4,4 г, 12,57 ммоль, выход 30,6%).

ЖХМС (10 мин, RND-ABC-10-MIN-V): Rt=4,70 мин, $[MH]^+$=281,1.

Условия ЖХМС: RND-ABC-10-MIN-V.

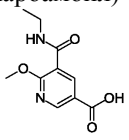
Колонка: Xbridge C18 (50×4,6 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: A: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH 10); B: ACN.

Время (мин)/% ACN: 0/5, 0,5/5, 1/15, 6/98, 9/98, 9,5/5, 10/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 1,3 мл.

Промежуточное соединение 178. 5-(Этилкарбамоил)-6-метоксиникотиновая кислота



К раствору бутил-5-(этилкарбамоил)-6-метоксиникотината (4,4 г, 12,56 ммоль) в смеси ТГФ (40 мл), ацетонитрила (40 мл) и воды (40 мл) добавляли LiOH (0,601 г, 25,1 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. После окончания реакции растворитель выпаривали в вакууме, добавляли воду, и реакционную смесь подкисляли 1 н. HCl (до pH 2), а затем экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который промывали н-пентаном (2×10 мл) с получением чистого продукта 5-(этилкарбамоил)-6-метоксиникотиновой кислоты (3 г, 12,13 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (10 мин RND-FA-10-MIN): Rt=2,83 мин, $[MH]^+$=225,1.

Условия ЖХМС: RND-FA-10-MIN.

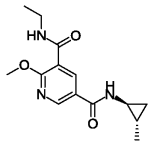
Колонка: Acquity BEH C18 (100×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: A: 0,05% муравьиная кислота в ACN; B: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин) /% B: 0/97, 0,4/97, 7,5/2, 9,5/2, 9,6/97, 10/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 179. (+/-)-N^3-Этил-2-метокси-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 5-(этилкарбамоил)-6-метоксиникотиновой кислоты (2,8 г, 11,24 ммоль) в ДМФ (24 мл), перемешанному в атмосфере азота при 0°C, добавляли DIPEA (5,89 мл, 33,7 ммоль) и HATU (8,55 г, 22,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при кт. (+/-)-(транс)-2-Метилциклопропанамин (0,959 г, 13,49 ммоль, имеется в продаже, например, от корпорации ChemBridge) добавляли к реакционной смеси при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением (+/-)-N^3-этил-2-метокси-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (6 г, 8,22 ммоль, выход 73%). Это вещество брали в следующую стадию без очистки.

ЖХМС (10 мин RND-FA-10-MIN): Rt=3,36 мин, $[MH]^+$=278,1.

Условия ЖХМС: RND-FA-10-MIN.

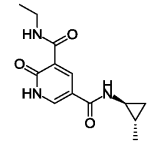
Колонка: Acquity BEH C18 (100×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: A: 0,05% муравьиная кислота в ACN; B: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин) /% B: 0/97, 0,4/97, 7,5/2, 9,5/2, 9,6/97, 10/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 180. (+/-)-N^3-Этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор (+/-)-N^3-этил-2-метокси-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (6 г, 8,22 ммоль), TMSC1 (3,15 мл, 24,66 ммоль) и йодида натрия (3,70 г, 24,66 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали в атмосфере азота при кт в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь

разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали раствором тиосульфата натрия (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (2 г, 7,22 ммоль, выход 88%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (4,5 мин RND-FA-4.5-MIN): Rt=1,37 мин, $[MH]^+$=264,3.

Условия ЖХМС: RND-FA-4.5-MIN.

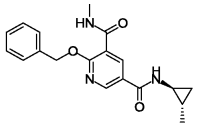
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: A: 0,05% муравьиная кислота в воде; B: 0,05% муравьиная кислота в ACN.

Время (мин) /% B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

Промежуточное соединение 181. 2-(Бензилокси)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид

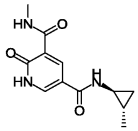


2,4,6-Трихлорфенил-6-(бензилокси)-5-(метилкарбамоил)никотинат (1022 мг, 2,19 ммоль), (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорид (260 мг, 2,42 ммоль), DMAP (39 мг, 0,319 ммоль), триэтиламин (0,92 мл, 6,60 ммоль) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 4 ч добавляли DMAP (22 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламин (0,3 мл, 2,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем суспензию распределяли между EtOAc (20 мл) и раствором бикарбоната натрия (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,57 г) в виде кремового твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 2-(бензилокси)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамида (321 мг, 0,85 ммоль, выход 39%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=340,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 8.67 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.53 (ушир. d, J=3.9 Гц, 1H), 8.46 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.2 Гц, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.80 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.87-0.98 (m, 1H), 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Гц, 1H), 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 182. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

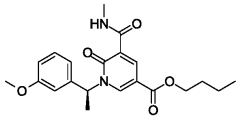


2-(Бензилокси)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3,5-дикарбоксамид (320 мг, 0,94 ммоль) перемешивали в ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль) при 90°C. Через 1 ч образец концентрировали с получением неочищенного продукта (633 мг) в виде красного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-50% ((25% EtOH в EtOAc)/EtOAc). Желаемые фракции концентрировали и высушивали в вакууме с получением N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (297 мг, 0,94 ммоль, выход 100%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,54 мин, $[MH]^+$=250,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 12.77 (ушир. d, J=5.9 Гц, 1H), 9.37-9.45 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.42 (d, J=3.9 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=6.8, 2.7 Гц, 1H), 2.83 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.47-2.53 (obs, 1H), 1.04 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.84-0.95 (m, 1H), 0.71 (dt, J=8.9, 4.5 Гц, 1H), 0.46 (dt, J=7.3, 5.5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 183. (S*)-Бутил-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,79 ммоль) и карбонат калия (219 мг, 1,59 ммоль) перемешивали в ДМФ (4,0 мл) в атмосфере азота при кт, после чего добавляли 1-(1-бромэтил)-3-метоксибензол (286 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь наливали на смесь 3:1 раствор хлорида натрия:вода (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические вещества промывали раство-

ром хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого сольвата в ДМФ. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта (+/-)-бутил-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (268 мг, 0,66 ммоль, выход 83%) в виде оранжевой смолы.

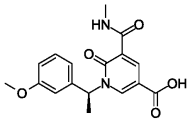
Рацемат (257 мг) растворяли в EtOH (приблизительно 8-10 мл) при нагревании. Ввод: вводы по 0,3 мл выполняли вручную с помощью клапана Rheodyne на колонку (10% EtOH (с 0,2% об./об. изопропиламина)/гептан (с 0,2% об./об. изопропиламина), скорость потока=42,5 мл/мин (давление: 83 бар), детектирование: диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм, ширина полосы 100 нм), колонка Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм). Фракции с 19-21 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 22-24 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, затем растворяли в EtOH и переносили во взвешенные колбы, которые продували до сухого состояния в потоке газа азота.

Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением промежуточного соединения 183 (102 мг, 0,25 ммоль, 32%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,22 мин, $[MH]^+$=387,2.

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением нежелательного энантиомера (115 мг, 0,28 ммоль, выход 36%).

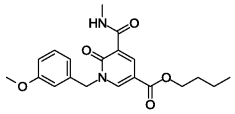
Промежуточное соединение 184. (S*)-1-(1-(3-Метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(S*)-Бутил 1-(1-(3-метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,26 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (863 мкл). Добавляли воду (863 мкл) с последующим добавлением гидроксида лития (17 мг, 0,71 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали 2 М HCl и выпаривали в вакууме с получением (S*)-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (121 мг, 0,22 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Чистоту определили как 60% на основании предполагаемого количества NaCl в остатке.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,87 мин, $[MH]^+$=331,1.

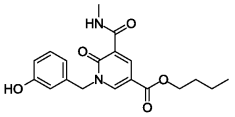
Промежуточное соединение 185. Бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Бутил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (2 г, 7,93 ммоль), 1-(бромметил)-3-метоксибензол (1,6 мл, 11,43 ммоль), карбонат калия (2,2 г, 15,92 ммоль) и ДМФ (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь промывали LiCl (20 мл) и распределяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл), и объединенные органические вещества высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (приблизительно 2,49 г) в виде оранжевого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 100 г, элюируя смесью 10-75% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,01 г, 4,86 ммоль, выход 61%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,16 мин, $[MH]^+$=373,2.

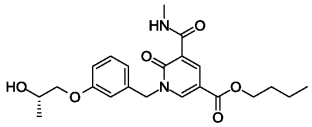
Промежуточное соединение 186. Бутил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



Бутил-1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (500 мг, 1,34 ммоль) в ДХМ (8 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N_2 и добавляли по каплям BBr_3 (1 М в ДХМ, 6,71 мл, 6,71 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Затем органический экстракт промывали нас. раствором $NaHCO_3$, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением бутил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (328 мг, 0,82 ммоль, выход 61%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=359,2.

Промежуточное соединение 187. (S)-Бутил-1-(3-(2-гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат



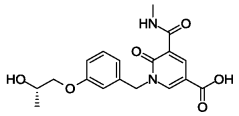
Смесь бутил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль), (S)-2-метилоксирана (0,098 мл, 1,40 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar) и Et_3N (0,078 мл, 0,56 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 30 мин во флаконе для микроволнового реактора емкостью 2 мл.

Отдельно смесь бутил-1-(3-гидроксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (35 мг, 0,10 ммоль), (S)-2-метилоксирана (0,034 мл, 0,49 ммоль и Et_3N (0,027 мл, 0,20 ммоль) растворяли в ДМФ (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 30 мин во флаконе для микроволнового реактора емкостью 2 мл.

Обе реакционные смеси объединяли и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта (148 мг) в виде светло-желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением (S)-бутил-1-(3-(2-гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (115 мг, 0,25 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 8.84 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.64 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.86-6.97 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.28 (t, J=6.6 Гц, 2H), 4.01-4.13 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.96 (t, J=7.5 Гц, 3H). Обмениваемые протоны не наблюдали.

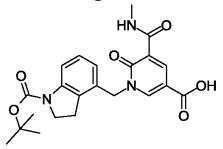
Промежуточное соединение 188. (S)-1-(3-(2-Гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



(S)-Бутил-1-(3-(2-гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (115 мг, 0,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Добавляли воду (3 мл) с последующим добавлением LiOH (14 мг, 0,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Диоксан удаляли в вакууме и добавляли уксусную кислоту (0,032 мл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением (S)-1-(3-(2-гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (106 мг, 0.27 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=361,2.

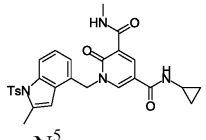
Промежуточное соединение 189. 1-((1-(трет-Бутоксикарбонил)индолин-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-4-((5-(бутоксикарбонил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат (380 мг, 0,79 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (3 мл) и воды (3 мл). К раствору добавляли LiOH (37,6 мг, 1.57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Добавляли HCl (2 М водный раствор) для подкисления раствора до приблизительно pH 5. Затем реакционную смесь экстрагировали, используя ДХМ. Органические слои объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением 1-((1-(трет-бутоксикарбонил)индолин-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (312 мг, 0,73 ммоль, выход 93%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1.07 мин, $[MH]^+$=428.

Промежуточное соединение 190. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

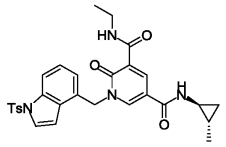


К перемешанному раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-

дикарбоксамида (60 мг, 0,26 ммоль) и карбоната калия (106 мг, 0,77 ммоль) в ДМФ (2,3 мл) в атмосфере азота при кт добавляли 4-(бромметил)-2-метил-1-тозил-1H-индол (322 мг, 0,51 ммоль, 60 мас.%) в виде раствора в ДМФ (2,3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию карбоната калия (70,5 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 19 ч. Добавляли дополнительные порции N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (20 мг, 0,09 ммоль) и карбоната калия (35,3 мг, 0,26 ммоль). Через 22,5 ч добавляли дополнительную порцию N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (30 мг, 0,13 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь наливали на нас. водный раствор LiCl (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл, затем 2×10 мл). Объединенные этилацетатные части промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (379 мг). Образец наносили в дихлорметане на картридж 50 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме. Остаток обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром и снова выпаривали в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (78 мг, 0,14 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,17 мин, $[MH]^+$=533,4.

Промежуточное соединение 191. (+/-)-N^3-Этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,36 ммоль), 4-(бромметил)-1-тозил-1H-индола (201 мг, 0,54 ммоль) и K_2CO_3 (100 мг, 0,72 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш, элюируя 0-5% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,24 ммоль, выход 67%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (5,5 мин RND-FA-5-5-MIN-50): Rt=3,10 мин, $[MH]^+$=547,3.

Условия ЖХМС: RND-FA-5-5-MIN-50.

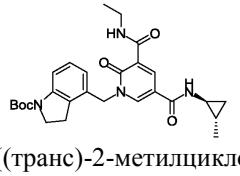
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин)/% A: 0/97, 0,4/97, 4,0/2, 4,5/2, 5/97, 5,5/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 192. (+/-)-трет-Бутил 4-((3-(этилкарбамоил)-5-(((транс)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат



К раствору (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,541 ммоль), трифенилфосфина (426 мг, 1,624 ммоль) и DIAD (0,316 мл, 1,624 ммоль) в толуоле (5 мл), перемешанному в атмосфере азота при кт, добавляли трет-бутил-4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилат (215 мг, 0,812 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (+/-)-трет-бутил-4-((3-(этилкарбамоил)-5-(((транс)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат (400 мг, 0,259 ммоль, выход 47,8%) в виде коричневого твердого вещества. Это соединение использовали в неочищенном виде в следующей реакции.

ЖХМС (5,5 мин RND-FA-5-5-MIN-50): Rt=3,06 мин, $[MH]^+$=395,2.

Условия ЖХМС: RND-FA-5-5-MIN-50.

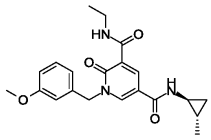
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин)/% A: 0/97, 0,4/97, 4,0/2, 4,5/2, 5/97, 5,5/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 193. (+/-)-N^3-Этил-1-(3-метоксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (300 мг, 1,08 ммоль), 1-(бромметил)-3-метоксибензола (326 мг, 1,62 ммоль) и K_2CO_3 (299 мг, 2,17 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-N^3-этил-1-(3-метоксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (320 мг, 0,69 ммоль, выход 64%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (5,5 мин RND-FA-5-5-MIN-50): Rt=2,54 мин, $[MH]^+$=384,1.

Условия ЖХМС: RND-FA-5-5-MIN-50.

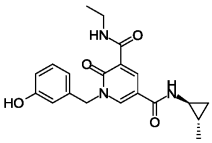
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин)/% A: 0/97, 0,4/97, 4,0/2, 4,5/2, 5/97, 5,5/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

Промежуточное соединение 194. (+/-)-N^3-Этил-1-(3-гидроксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору (+/-)-N^3-этил-1-(3-метоксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (320 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (2 мл), перемешанному в атмосфере азота при -10°C, добавляли BBr_3 (1,385 мл, 1,39 ммоль, 1 М в ДХМ). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-N^3-этил-1-(3-гидроксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,40 ммоль, выход 57%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (5,5 мин RND-FA-5-5-MIN-50): Rt=2,19 мин, $[MH]^+$=370,1.

Условия ЖХМС: RND-FA-5-5-MIN-50.

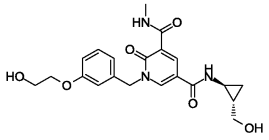
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин)/% A: 0/97, 0,4/97, 4,0/2, 4,5/2, 5/97, 5,5/97.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,45 мл/мин.

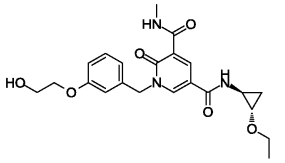
Промежуточное соединение 195. (+/-)-1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (145 мг, 0,38 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,121 мл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (+/-)-((транс)-2-аминоциклопропил)метанол (30,2 мг, 0,35 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (51 мг, 0,12 ммоль, выход 35%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,62 мин, $[MH]^+$=416.

Промежуточное соединение 196. (+/-)-N^5-((транс)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэток-

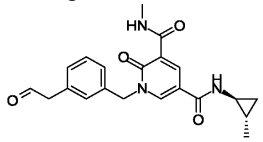
си)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,43 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл) и добавляли HATU (181 мг, 0,48 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,151 мл, 0,87 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (+/-)-(транс)-2-этоксициклопропанамина гидрохлорид (65,6 мг, 0,48 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи. Реакционную смесь очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-N^5-((транс)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (130 мг, 0,30 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=430.

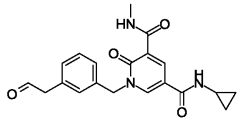
Промежуточное соединение 197. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Периодинан Десса-Мартина (237 мг, 0,56 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (165 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли для подогрева до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением неочищенного N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,20 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,78 мин, $[MH]^+$=382.

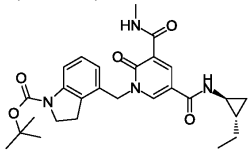
Промежуточное соединение 198. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Периодинан Десса-Мартина (149 мг, 0,35 ммоль) добавляли к раствору N^5-циклопропил-1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли для подогрева до кт и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,27 ммоль, выход 101%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в неочищенном виде в следующей стадии.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,70 мин, $[MH]^+$=368.

Промежуточное соединение 199. (+/-)-трет-Бутил-4-((5-(((транс)-2-этилциклопропил)карбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат

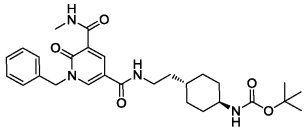


1-((1-(трет-Бутоксикарбонил)индолин-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (70 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл) и добавляли HATU (68,5 мг, 0,18 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,086 мл, 0,491 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (+/-)-транс-2-этилциклопропанамин (15,34 мг, 0,18 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли на ночь для перемешивания. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc (15 мл) и раствором лимонной кислоты (водный раствор, 15 мл, 10% мас./об.). Затем слой EtOAc промывали нас. раствором $NaHCO_3$ (водный раствор), водой и раствором хлорида натрия. Слой EtOAc концентрировали в вакууме, вводили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 10 г

силикагеля SNAP и элюируя градиентом 0-70% EtOAc/циклогексан. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением (+/-)-трет-бутил-4-((5-(((транс)-2-этилциклопропил)карбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилата (54 мг, 0,11 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного остатка.

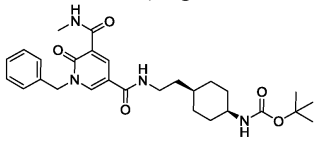
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,21 мин, $[MH]^+$=495.

Промежуточное соединение 200. трет-Бутил-(транс-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамат



К раствору 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50,4 мг, 0,18 ммоль), HATU (87,3 мг, 0,23 ммоль) и трет-бутил-(транс-4-(2-аминоэтил)циклогексил)карбамата (52,3 мг, 0,22 ммоль; имеется в продаже от компании Matrix Scientific) в ДМФ (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,061 мл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, после чего концентрировали в потоке азота. Остаток доводили до 2 мл смесью 1:1 диметилсульфоксид/метанол и непосредственно очищали MDAP (ввод 2×1 мл, высокий pH). Необходимые фракции от обоих вводов объединяли и концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества трет-бутил-(транс-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамата (78,4 мг, 0,15 ммоль, выход 87%). ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,16 мин, m/z=511 для $[MH]^+$.

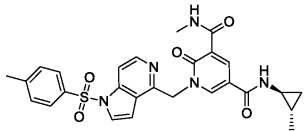
Промежуточное соединение 201. трет-Бутил-(цис-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамат



К раствору 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (51 мг, 0,18 ммоль), HATU (89,2 мг, 0,24 ммоль) и трет-бутил-цис-4-(2-аминоэтил)циклогексил)карбамата (52,2 мг, 0,22 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Matrix Scientific) в ДМФ (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,062 мл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, после чего концентрировали в потоке азота. Остаток доводили до 1 мл диметилсульфоксидом и непосредственно очищали MDAP (ввод 1 мл, высокий pH). Необходимые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества трет-бутил-(цис-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамата (74,4 мг, 0,15 ммоль, выход 82%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,16 мин, m/z=511 для $[MH]^+$.

Промежуточное соединение 202. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

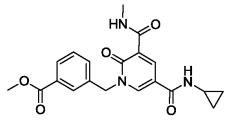


К смеси (1-тозил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метанола (143,5 мг, 0,38 ммоль) и N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (77,1 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (1,5 мл) во флаконе для микроволнового реактора добавляли 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,162 мл, 0,62 ммоль). Флакон герметично закрывали, и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение в общей сложности 40 мин. Реакционную смесь выпаривали в потоке азота с получением вязкого черного масла, которое снова растворяли в дихлорметане (приблизительно 3 мл), непосредственно наносили сверху на картридж 25 г SNAP и очищали колоночной флэш-хроматографией на SP4. Колонку элюировали градиентом 0-40% смеси этилацетат:этанол (3:1) в циклогексане. Необходимые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением оранжевой смолы, которую снова растворяли в ДМСО (приблизительно 1 мл) и дополнительно очищали MDAP (ввод 1 мл, высокий pH). Оставшийся образец во флаконе для ввода на колонку (приблизительно 0,5 мл) доводили до 1 мл в ДМСО и также очищали MDAP (ввод 1 мл, высокий pH). Необходимые фракции обоих вводов объединяли и выпаривали в вакууме с получением бесцветной смолы N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (36,5 мг, 0,07 ммоль, выход 22%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=1,09 мин, m/z=534 для $[MH]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 9.48 (ушир. d, J=3.4 Гц, 1H), 8.84 (ушир. s., 1H), 8.64 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.36 (d, J=5.6 Гц, 1H), 7.74-7.92 (m, 3H), 7.63 (d, J=3.4 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.99-7.19 (m, 1H), 6.89 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.90 (d, J=4.2 Гц, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.10 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.86-1.00 (m, 1H), 0.68-0.79 (m, 1H), 0.54-0.65 (m, 1H).

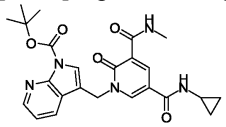
Промежуточное соединение 203. Метил-3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (42,1 мг, 0,18 ммоль), метил-3-(бромметил)бензоат (45,9 мг, 0,20 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar) и карбонат калия (52,1 мг, 0,38 ммоль) перемешивали в безводном ДМФ (1 мл) при кт в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (3×5 мл), и объединенные органические фазы фильтровали через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой. Растворитель выпаривали в потоке азота, и остаток растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (6 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества метил-3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (65,5 мг, 0,17 ммоль, выход 95%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, m/z=384 для $[MH]^+$.

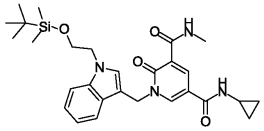
Промежуточное соединение 204. трет-Бутил-3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат



К суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (53 мг, 0,23 ммоль) и трет-бутил-3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (69,2 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (1,5 мл) во флаконе для микроволнового реактора добавляли 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,186 мл, 0,71 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI). Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение в общей сложности 60 мин. Реакционную смесь переносили во флакон, используя дихлорметан (2 мл), и концентрировали в потоке азота с получением темно-коричневого масла. Это масло доводили до 3 мл смесью 1:1 диметилсульфоксид/метанол (3 мл) и непосредственно очищали MDAP (ввод 3×1 мл, высокий pH). Необходимые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением желтого твердого вещества трет-бутил-3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (44,3 мг, 0,10 ммоль, выход 42%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, m/z=466 для $[MH]^+$.

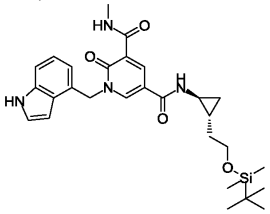
Промежуточное соединение 205. 1-((1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (57 мг, 0,24 ммоль) и (1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метанола (85,1 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (1,5 мл) во флаконе для микроволнового реактора добавляли 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,200 мл, 0,76 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI). Флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 30 мин, а затем в течение 30 мин при 120°C в микроволновом реакторе. Реакционную смесь переносили во флакон, используя дихлорметан (1 мл), и концентрировали в потоке азота с получением темно-коричневого масла. Это масло доводили до 3 мл смесью 1:1 диметилсульфоксид/метанол (3 мл) и непосредственно очищали MDAP (ввод 1×3 мл, высокий pH). Необходимые фракции концентрировали в потоке азота, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (2×4 мл), объединяли, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением светло-коричневого твердого вещества 1-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (34,3 мг, 0,07 ммоль, выход 27%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=1,37 мин, m/z=521 для $[MH]^+$.

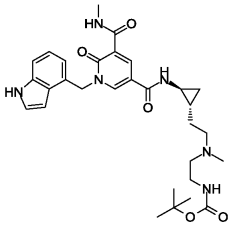
Промежуточное соединение 206. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-((1H-Индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (400 мг, 1,230 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл). Добавляли DIPEA (0,644 мл, 3,69 ммоль), затем HATU (701 мг, 1,84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. Добавляли (+/-)-(транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропанамин (318 мг, 1,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и нас. раствором $NaHCO_3$ (25 мл каждого). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (25 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали Na_2SO_4, фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Неочищенный продукт наносили на картридж 25 г ULTRA SNAP в минимуме ДХМ и очищали флэш-хроматографией, элюируя 10-60% смеси (3:1 EtOAc:EtOH)/циклогексан. Надлежащие фракции концентрировали с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (203,1 мг, 0,35 ммоль, выход 28%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,33 мин, $[MH]^+$=523,4.

Промежуточное соединение 207. (+/-)-трет-Бутил-(2-((2-((транс)-2-(1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)этил)(метил)амино)этил)карбамат

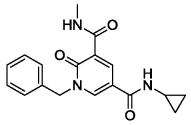


(+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (50 мг, 0,12 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл) в атмосфере азота. Et_3N (0,034 мл, 0,25 ммоль), затем добавляли мезил-Cl (10,49 мкл, 0,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт. Через 45 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл), затем промывали водой (10 мл), затем элюировали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением красного масла. Масло растворяли в ацетонитриле (5 мл). Добавляли Et_3N (0,034 мл, 0,245 ммоль), затем трет-бутил-(2-(метиламино)этил)карбамат (32,0 мг, 0,18 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию Et_3N (0,034 мл, 0,245 ммоль) и трет-бутил-(2-(метиламино)этил)карбамата (32,0 мг, 0,18 ммоль), и перемешивание при 80°C продолжали в течение выходных дней. Реакционную смесь кипятили до сухого состояния, так что остаток наносили на картридж 10 г ULTRA SNAP в минимуме ДХМ и очищали флэш-хроматографией, элюируя 1-10% (2 M NH_3 в метаноле) в ДХМ. Надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением (+/-)-трет-бутил-(2-((2-((1S,2S)-2-(1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)этил)(метил)амино)этил)карбамата (44 мг, 0,07 ммоль, выход 54%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=1,03 мин, $[MH]^+$=565,5.

Примеры

Пример 1. 1-Бензил-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-Бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (5,5 г, 19,21 ммоль) суспендировали в ДХМ (100 мл) и добавляли Et_3N (3,21 мл, 23,05 ммоль), HATU (9,50 г, 24,98 ммоль) и циклопропиламин (1,625 мл, 23,05 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 ч при кт. Смесь промывали водой (100 мл), 0,5 M HCl (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), и органический слой высушивали и выпаривали в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в эфире (20 мл) и обрабатывали ультразвуком, затем фильтровали, и твердое вещество высушивали в вакуумной печи с получением 1-бензил-N^5-циклопропил-N^3-

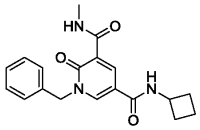
метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (5,25 г, 16,14 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного твердого вещества.

Этот продукт объединяли с другой партией, полученной аналогичным способом (2,4 г), объединенное вещество растворяли путем кипячения с обратным холодильником в этаноле (200 мл) в течение 20 мин, затем добавляли смолу Silicycle с тиомочевиной для удаления палладия (10 г), и смесь нагревали еще в течение 30 мин. Смесь фильтровали в колбу Бюхнера и оставляли для охлаждения до кт в течение 1 ч, затем охлаждали в ледяной бане в течение 1 ч, и полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакуумной печи с получением 1-бензил-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (6,76 г, 20,78 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=326.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.35 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.80 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.54 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 2.75-2.89 (m, 4H), 0.65-0.72 (m, 2H), 0.53-0.59 (m, 2H).

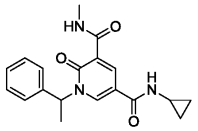
Пример 2. 1-Бензил-N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (401 мг, 0,861 ммоль), циклобутанамин (0,15 мл, 1,757 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (23 мг, 0,188 ммоль), триэтиламин (0,48 мл, 3,44 ммоль) и ТГФ (8 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 600 мг беловатого твердого вещества, которое очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюция смесью 0-100% этилацетат/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 1-бензил-N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (295 мг, 0,782 ммоль, выход 91%) в виде беловатого твердого вещества

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=340.

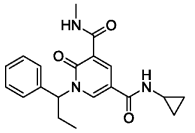
Пример 3. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-N-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,298 ммоль), дикобальтоктакарбонил (28,3 мг, 0,075 ммоль), DMAP (109 мг, 0,895 ммоль), Xantphos (10,36 мг, 0,018 ммоль) и ацетат палладия(II) (3,35 мг, 0,015 ммоль), добавляли ТГФ (1,5 мл) и продували его N_2. Добавляли циклопропиламин (0,042 мл, 0,597 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C микроволновым облучением в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой удаляли, органический слой промывали (1× вода, 2×2 М водный раствор HCl, 1× раствор хлорида натрия), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме с получением желтого остатка. Этот остаток растворяли в ДХМ, наносили на колонку силикагеля 10 г Biotage SNAP и элюировали смесью циклогексан:EtOAc (50 → 100%). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением коричневой смолы. Эту смолу перемешивали с ТВМЕ и выпаривали в вакууме с получением продукта (41 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=0,85 мин, $[MH]^+$=340,1.

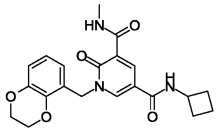
Пример 4. рац-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилпропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (40 мг, 0,170 ммоль), (1-бромпропил)бензола (41 мг, 0,206 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли K_2CO_3 (29 мг, 0,210 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали MDAP (муравьиная кислота), и фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением рац-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилпропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (25 мг, 0,064 ммоль, выход 37,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=354.

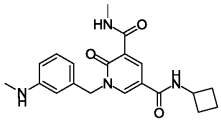
Пример 5. N^5-Циклобутил-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (50 мг, 0,201 ммоль), (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метанол (50,0 мг, 0,301 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,166 мл, 0,632 ммоль) объединяли в толуоле (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь наливали на воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические части выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Продукт наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 50-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением 76 мг продукта. Образец растворяли в MeOH/ДМСО и очищали MDAP (муравьиная кислота). Растворитель выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта N^5-циклобутил-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (40 мг, 0,096 ммоль, выход 47,7%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,95 мин, $[MH]^+$=398,1.

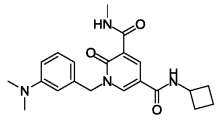
Пример 6. N^5-Циклобутил-N^3-метил-1-(3-(метиламино)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (25 мг, 0,100 ммоль), (3-(метиламино)фенил)метанол (20,64 мг, 0,150 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,083 мл, 0,316 ммоль) объединяли в толуоле (0,75 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь наливали на воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Объединенные этилацетатные слои промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (170 мг). Остаток растворяли в MeOH/ДМСО и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением в остатке белого порошка. Фракции объединяли в дихлорметане, выпаривали в вакууме, обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром и выпаривали еще раз с получением продукта N^5-циклобутил-N^3-метил-1-(3-(метиламино)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (17 мг, 0,046 ммоль, выход 46,0%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=369,1.

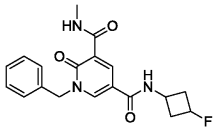
Пример 7. N^5-Циклобутил-1-(3-(диметиламино)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (40 мг, 0,160 ммоль), (3-(диметиламино)фенил)метанол (0,034 мл, 0,241 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,133 мл, 0,505 ммоль) объединяли в толуоле (1,2 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь возвращали в микроволновой реактор дополнительно на 30 мин при 120°C. Реакционную смесь наливали на воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические части выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Образец вводили в метанол и очищали ТФЭ на сульфоновой кислоте (SCX) с использованием последовательных растворителей: метанол, 2 М аммиак/метанол. Надлежащие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (78 мг) в виде коричневого стекловидного вещества. Образец растворяли в MeOH/ДМСО и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества (8,1 мг). Это вещество наносили в дихлорметане на картридж 10 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-40% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением N^5-циклобутил-1-(3-(диметиламино)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (6,3 мг, 0,016 ммоль, выход 10,27%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=383,4.

Пример 8. 1-Бензил-N^5-(3-фторциклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

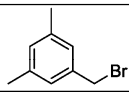
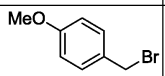
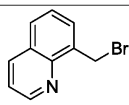
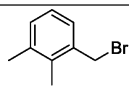
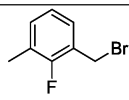
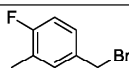
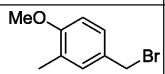
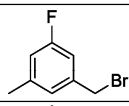
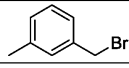
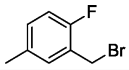


2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (53 мг, 0,114 ммоль), 3-фторциклобутанамина гидрохлорид (29 мг, 0,231 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (3 мг, 0,025 ммоль), триэтиламин (0,063 мл, 0,455 ммоль) и ТГФ (1 мл) нагревали при 45°C в течение ночи в атмосфере N_2. Полученную в результате беловатую суспензию концентрировали с получением 100 мг беловатого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя смесью 0-100% этилацетат/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 1-бензил-N^5-(3-фторциклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (32 мг, 0,076 ммоль, выход 66,9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=358.

Примеры 9-18. Матричный синтез амидов N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида.

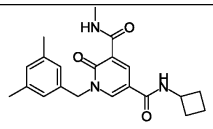
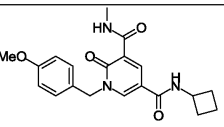
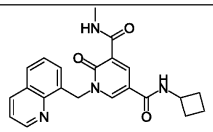
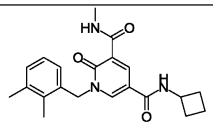
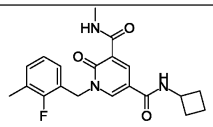
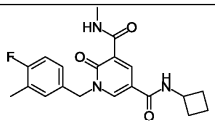
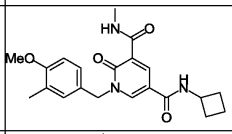
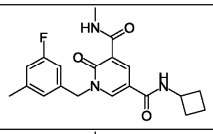
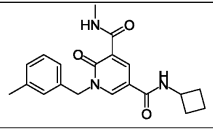
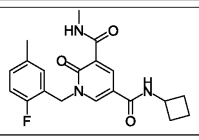
Мономеры.

Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
9	1-(Бромметил)-3,5-диметилбензол		199,09	0,060	-	0,301
10	1-(Бромметил)-4-метоксибензол		201,06	0,061	-	0,301
11	8-(Бромметил)хинолин		222,08	0,067	-	0,301
12	1-(Бромметил)-2,3-диметилбензол		199,08	0,060	-	0,301
13	1-(Бромметил)-2-фтор-3-метилбензол		203,05	0,061	-	0,301
14	4-(Бромметил)-1-фтор-2-метилбензол		203,05	0,061	-	0,301
15	4-(Бромметил)-1-метокси-2-метилбензол		170,64	0,051	-	0,301
16	1-(Бромметил)-3-фтор-5-метилбензол		203,05	0,061	-	0,301
17	1-(Бромметил)-3-метилбензол		185,06	0,056	-	0,301
18	2-(Бромметил)-1-фтор-4-метилбензол		203,05	0,061	-	0,301

Готовили исходный раствор N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (475 мг) в ДМСО (11,4 мл). 0,6 Мл этого раствора добавляли к каждому из перечисленных выше бромидных мономеров (0,301 ммоль). В каждый из реакционных сосудов добавляли карбонат калия (41,6 мг, 0,301 ммоль), и реакционные смеси оставляли для перемешивания на ночь. Затем образцы фильтровали с последующей очисткой (примечание: почти во всех образцах были проблемы с растворимостью. Эти проблемы разрешали путем первоначального добавления 50 мкл аммиака в каждый образец. К образцам, где эту проблему не удавалось разрешить, добавляли каплю муравьиной кислоты и растворы повторно фильтровали). Затем образцы растворяли в ДМСО (0,8 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемых продуктов, перечисленных ниже в таблице.

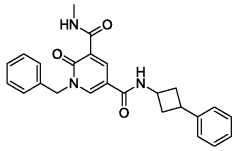
Примеры.

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	$[MH]^+$	Rt (мин)

						*
9	N5-циклобутил-1-(3,5-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		15	37	368	1,08
10	N5-циклобутил-1-(4-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		15	36	370	0,94
11	N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		12	27	391	0,97
12	N5-циклобутил-1-(2,3-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		9	23	368	1,06
13	N5-циклобутил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		8	19	372	1,02
14	N5-циклобутил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		11	27	372	1,03
15	N5-циклобутил-1-(4-метокси-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		22	50	383	1,03
16	N5-циклобутил-1-(3-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		11	27	372	1,03
17	N5-циклобутил-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		10	26	354	1,01
18	N5-циклобутил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		7	17	372	1,02

* Все ЖХМС проводили, используя 2 мин при высоком pH.

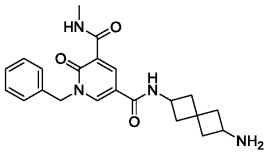
Пример 19. 1-Бензил-N^3-метил-2-оксо-N^5-(3-фенилциклобутил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (53 мг, 0,114 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (3 мг, 0,025 ммоль), 3-фенилциклобутанамина гидрохлорид (39 мг, 0,212 ммоль), триэтиламин (0,06 мл, 0,430 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 140 мг беловатого твердого вещества, которое очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюция 0-100% этилацетат/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 1-бензил-N^3-метил-2-оксо-N^5-(3-фенилциклобутил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (40 мг, 0,087 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,12 мин, $[MH]^+$=416.

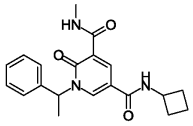
Пример 20. N^5-(6-Аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



трет-Бутил-(6-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (75 мг, 0,152 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (1 мл, 12,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и наносили на картридж 2 г SCX (предварительно кондиционированный MeOH) и элюировали MeOH (40 мл), затем 2 M NH_3 в MeOH (40 мл). Аммиачные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением N^5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (49,6 мг, 0,113 ммоль, выход 74,6%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,55 мин, $[MH]^+$=395.

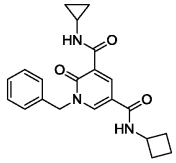
Пример 21. (+/-)-N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (50 мг, 0,201 ммоль), 1-фенилэтанол (0,036 мл, 0,301 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,166 мл, 0,632 ммоль) объединяли в толуоле (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Реакционную смесь наливали на воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические части выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-40% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/ДМСО (2×1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH, 2 ввода). Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме. Продукт наносили в дихлорметане на картридж 10 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 20-100% этилацетат/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (16 мг, 0,045 ммоль, выход 22,57%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=354,0.

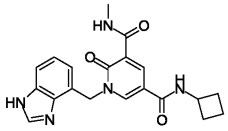
Пример 22. 1-Бензил-N^5-циклобутил-N^3-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-Бензил-5-бром-N-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (250 мг, 0,720 ммоль), карбонил кобальта (61,6 мг, 0,180 ммоль), DMAP (176 мг, 1,440 ммоль), ацетат палладия(II) (8,08 мг, 0,036 ммоль), циклобутанамин (0,123 мл, 1,440 ммоль) и Xantphos (20,83 мг, 0,036 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 40 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого остатка. Этот остаток растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 50 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Надлежащие фракции объединяли, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (40 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,02 мин, $[MH]^+$=366,3.

Пример 23. 1-((1H-Бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

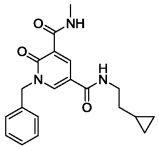


трет-Бутил-4-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-

бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (54 мг, 0,113 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и осторожно добавляли трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 90 мин. Реакционную смесь наносили на колонку SCX, промывали MeOH (2 CV), а затем элюировали метанольным раствором аммиака (2M) (4 CV). Надлежащие фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Образец растворяли в MeOH/ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта 1-((1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (24 мг, 0,063 ммоль, выход 56,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=354,0.

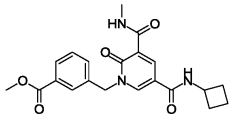
Пример 24. 1-Бензил-N^5-(2-циклопропилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Триэтиламин (0,060 мл, 0,429 ммоль), DMAP (6,56 мг, 0,054 ммоль), 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (50 мг, 0,107 ммоль) и 2-циклопропилэтанамин (18,28 мг, 0,215 ммоль) растворяли в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали при 45°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией Biotage Isolera SNAP 25 г, используя градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (35 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, MH^+=354,0.

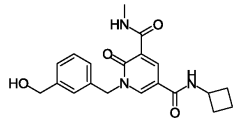
Пример 25. Метил-3-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат



N^5-Циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (100 мг, 0,401 ммоль), метил-3-(гидроксиметил)бензоат (100 мг, 0,602 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,416 мл, 1,586 ммоль) объединяли в толуоле (3 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь наливали на воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением светло-коричневого твердого вещества. Остаток растворяли в MeOH/ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта метил-3-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (44 мг, 0,111 ммоль, выход 27,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=398,0.

Пример 26. N^5-Циклобутил-1-(3-(гидроксиметил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

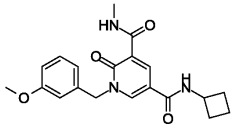


Раствор метил-3-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (35 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (881 мкл) охлаждали до -78°C и добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в толуоле, 299 мкл, 0,299 ммоль) в течение 1 ч. После дополнительного выдерживания в течение 1 ч при -78°C добавляли по каплям дополнительную порцию DIBAL-H (1 M в толуоле, 88 мкл, 0,088 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 70 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (157 мкл, 3,87 ммоль) еще при -78°C, а затем оставляли для подогрева до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл), добавляли раствор виннокислого калия-натрия (3 мл) и перемешивали в течение ночи. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (38 мг). Остаток наносили в дихлорметане на картридж 10 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в ва-

кууме с получением N^5-циклобутил-1-(3-(гидроксиметил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (7 мг, 0,019 ммоль, выход 21,52%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=370,3.

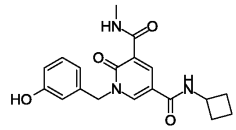
Пример 27. N^5-Циклобутил-1-(3-метоксибензил)-N^5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклобутил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,401 ммоль) в метаноле (535 мкл) добавляли карбонат калия (111 мг, 0,802 ммоль) и 1-(бромметил)-3-метоксибензол (84 мкл, 0,602 ммоль). Смесь нагревали до 65°C. Реакционную колбу оставляли стоять на ночь, и в течение этого времени растворитель испарялся. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (188 мг). Остаток вносили в дихлорметан и очищали хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции комбинировали и выпаривали в вакууме. Остаток N^5-циклобутил-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (142 мг, 0,384 ммоль, выход 96%) был получен в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,93 мин, $[MH]^+$=370,3.

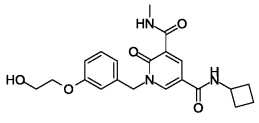
Пример 28. N^5-Циклобутил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклобутил-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (75 мг, 0,134 ммоль) в безводном дихлорметане при 0°C медленно добавляли BBr_3 (1 М в дихлорметане, 402 мкл, 0,402 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи, при этом она подогревалась до кт. Добавляли дополнительную порцию BBr_3 (1 М в дихлорметане, 402 мкл, 0,402 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили осторожным добавлением раствора хлорида натрия и нейтрализовали бикарбонатом натрия. Смесь разбавляли водой (10 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (12×10 мл). При экстракции образовалась густая эмульсия, и ВЭЖХ показала присутствие продукта в водной фазе. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные дихлорметановые фракции высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Объединенные этилацетатные части промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту, добавляли к остатку от дихлорметановых фракций и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (86 мг) вносили в сухом состоянии в метанол на картридж 10 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением N^5-циклобутил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (41 мг, 0,115 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,76 мин, $[MH]^+$=356,2.

Пример 29. N^5-Циклобутил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

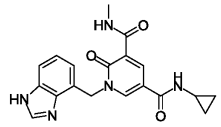


Раствор 1,3-диоксолан-2-она (28,6 мг, 0,325 ммоль), карбоната калия (40,8 мг, 0,295 ммоль) и N^5-циклобутил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (35 мг, 0,098 ммоль) в ДМФ (0,985 мл) перемешивали при 135°C в течение 6 ч. Реакционный раствор распределяли между водой (30 мл) и этилацетатом (10 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Образец растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемого продукта N^5-циклобутил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (28 мг, 0,070 ммоль, выход 71,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=400,2.

Пример 30. 1-((1H-Бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-

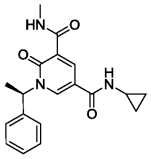
дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



трет-Бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (83 мг, 0,178 ммоль) растворяли в ДХМ (3,2 мл) и осторожно добавляли трифторуксусную кислоту (783 мкл, 10,16 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 90 мин. Реакционную смесь наносили на колонку SCX, промывали MeOH (2 CV), а затем элюировали метанольным раствором аммиака (2 M) (4 CV). Надлежащие фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества 1-((1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60 мг, 0,164 ммоль, выход 92%). 19 мг продукта растворяли в метаноле (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Релевантные фракции продували в потоке азота с получением 1-((1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (9 мг, 0,025 ммоль, выход 13,81%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,43 мин, $[MH]^+$=366,1.

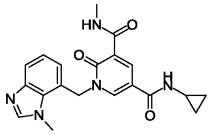
Пример 31. (R)-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



HATU (95 мг, 0,250 ммоль) добавляли к раствору (R)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,166 ммоль) и DIPEA (0,058 мл, 0,333 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Раствор перемешивали в течение 5 мин и добавляли циклопропиламин (0,014 мл, 0,200 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали MDAP (муравьиная кислота). Фракцию, содержащую продукт, подвергали азеотропной перегонке в вакууме с EtOH до сухого состояния с получением белого твердого вещества (50 мг).

ЖХМС (2 мин, ТФУ): Rt=0,85 мин, $[MH]^+$=340,1.

Пример 32. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

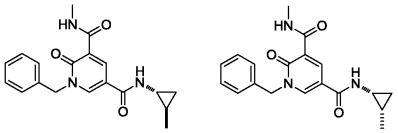


KOH (15,2 мг, 0,271 ммоль) добавляли к раствору 1-((1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (42 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) при кт в атмосфере азота. Добавляли по каплям метилйодид (7,91 мкл, 0,126 ммоль) при энергичном перемешивании. Через 1 ч добавляли дополнительную порцию метилйодида (7,19 мкл, 0,115 ммоль) и KOH (14,6 мг, 0,260 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 23 ч. Реакционную смесь гасили водой (20,71 мкл, 1,149 ммоль), разбавляли водой (10 мл), и продукты экстрагировали дихлорметаном (4×10 мл). Объединенные органические части высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в MeOH/ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (2,1 мг, 5,53 мкмоль, выход 4,82%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,40 мин, $[MH]^+$=380,2.

Пример 33. (+/-)-1-Бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 114. (+/-)-1-Бензил-N^3-метил-N^5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

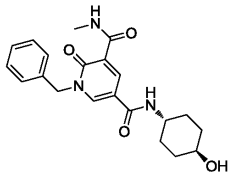


DIPEA (0,275 мл, 1,572 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,524 ммоль), 2-метилциклопропанамина (74,5 мг, 1,048 ммоль, имеется в продаже, например, от компании UkrOrgSyntez) и HATU (299 мг, 0,786 ммоль) в ДМФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, после этого периода времени добав-

ляли дополнительное количество HATU (299 мг, 0,786 ммоль) и DIPEA (0,275 мл, 1,572 ммоль). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 20 мин. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой промывали 2× водой. Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в смеси 1:1 ДМСО:метанол и очищали MDAP. В результате MDAP получили два диастереомерных продукта. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукты оставляли для высушивания в вакууме на 4 ч с получением (+/-)-1-бензил-N^3-метил-N^5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (22,5 мг, 0,066 ммоль, выход 12,65%) в виде белого твердого вещества ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,87 мин, $[MH]^+$=340,1. (+/-)-1-Бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (120 мг, 0,354 ммоль, выход 67,5% в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=340,1.

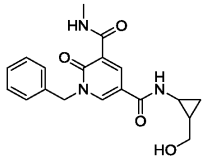
Пример 34. 1-Бензил-N^5-((транс)-4-гидроксициклогексил)-N^5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (48 мг, 0,168 ммоль), 4-аминоциклогексанола (44,1 мг, 0,383 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-гексафторфосфата(V) (HATU) (81 мг, 0,213 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,059 мл, 0,335 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1,25 ч, после чего концентрировали в потоке азота. Раствор доводили до 1 мл метанолом и непосредственно очищали MDAP (муравьиная кислота). Необходимую фракцию выпаривали в потоке азота, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (4 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества 1-бензил-N^5-((транс)-4-гидроксициклогексил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (61,8 мг, 0,161 ммоль, выход 96%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=384,3.

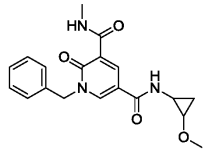
Пример 35. (+/-)-1-Бензил-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,092 мл, 0,524 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,175 ммоль), 2-(аминоциклопропил)метанола (30,4 мг, 0,349 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и HATU (100 мг, 0,262 ммоль) в ДМФ (2 мл). Оранжевый раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч и оставляли на ночь для протекания реакции. Добавляли дополнительные количества (2-аминоциклопропил)метанола (30,4 мг, 0,349 ммоль) и DIPEA (0,092 мл, 0,524 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой: водный слой экстрагировали 2× этилацетатом, и органический слой промывали 2× водой и пропускали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ. Этот раствор наносили на колонку 10 г Biotage SNAP, которую элюировали смесью этилацетат:метанол (0-20%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 5 ч для высушивания в вакууме с получением 1-бензил-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (19,4 мг, 0,055 ммоль, выход 31,3% в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,73 мин, $[MH]^+$=356,1.

Пример 36. (+/-)-1-Бензил-N^5-(2-метоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

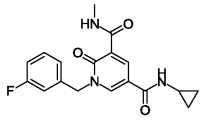


2-Метоксициклопропанамин, соль HCl (30,4 мг, 0,349 ммоль, имеется в продаже, например, от компании ZereneX) добавляли к смеси 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-

карбоновой кислоты (50 мг, 0,175 ммоль) и DIPEA (0,092 мл, 0,524 ммоль). Полученный в результате коричневый раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 2-метоксициклопропанамина, соли HCl (30,4 мг, 0,349 ммоль) и DIPEA (0,092 мл, 0,524 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота дополнительно в течение 1 ч и оставляли на ночь для протекания реакции. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали 2× этилацетатом. Органический слой промывали 2× водой и 1× раствором хлорида натрия, пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 10 г силикагеля SNAP, которую элюировали смесью циклогексан:этилацетат (50-100%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в смеси ДМСО:метанол (1:1) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Растворитель удаляли при пониженном давлении и оставляли для высушивания в вакууме на 2 дня с получением 1-бензил-N^5-(2-метоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (13,6 мг, 0,038 ммоль, выход 21,91%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=356,1.

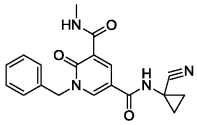
Пример 37. N^5-Циклопропил-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли $Pd(OAc)_2$ (8 мг, 0,036 ммоль), Xantphos (14,5 мг, 0,025 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (36,9 мг, 0,108 ммоль) и циклопропиламина (50,7 мкл, 0,719 ммоль). Флакон сразу герметично закрывали и помещали в атмосферу азота. Добавляли 5-бром-1-(3-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (122 мг, 0,360 ммоль) в виде раствора в 1,4-диоксане (2,5 мл), и флакон нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали через целлит, концентрировали в вакууме, растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали 2 М HCl (10 мл). Кислый слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (163 мг) наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого стекловидного вещества. Образец растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением N^5-циклопропил-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (38 мг, 0,105 ммоль, выход 29,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=344,1.

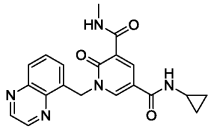
Пример 38. (+/-)-1-Бензил-N^5-(1-цианоциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,183 мл, 1,048 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,349 ммоль), 1-аминоциклопропанкарбонитрила, соли HCl (57,4 мг, 0,699 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) и HATU (199 мг, 0,524 ммоль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем эту смесь распределяли между этилацетатом и водой, водный слой экстрагировали 2× этилацетатом, и органический слой промывали 2× водой. Затем этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате коричнево-оранжевое масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 10 г силикагеля SNAP, которую элюировали смесью циклогексан:этилацетат (20-80%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением 1-бензил-N^5-(1-цианоциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,285 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=351,1.

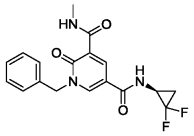
Пример 39. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(хиноксалин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(хиноксалин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,134 ммоль), карбонил кобальта (14 мг, 0,041 ммоль), циклопропанамин (0,019 мл, 0,268 ммоль), DMAP (33 мг, 0,270 ммоль), ацетат палладия (2 мг, 8,91 мкмоль) и Catacxium A (ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин) (3 мг, 8,37 мкмоль) объединяли во флаконе для микроволнового реактора и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл), и флакон нагревали при 80°C в течение 40 мин. Полученный в результате раствор фильтровали через целлит, распределяли между водой и EtOAc, промывали 2 M HCl, экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 70 мг зеленого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 10 мг желтого масла. Это масло дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота), и надлежащие фракции концентрировали с получением продукта, указанного в заголовке, 4 мг в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=376.

Пример 40. (S*)-1-Бензил-N^5-(2,2-дифторциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,183 мл, 1,048 ммоль) добавляли к раствору 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,349 ммоль), 2,2-дифторциклопропанамина, соли HCl (65,0 мг, 0,699 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Manchester Organics) и HATU (199 мг, 0,524 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 3h. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное в результате оранжевое масло растворяли в смеси ДМСО/метанол (1:1). Этот раствор очищали MDAP (муравьиная кислота), фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением (+/-)-1-бензил-N^5-(2,2-дифторциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (29 мг, 0,080 ммоль, выход 22,98%) в виде светло-желтого твердого вещества. Рацемическую смесь разделяли ахиральной и хиральной препаративной ВЭЖХ.

Ахиральная препаративная очистка.

Образец растворяли в ДМСО (3 мл). 3000 мкл вводили на колонку CSH C18 150×30 мм, 5 мкм, используя следующие условия хроматорафии: Растворитель A: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака, растворитель B: ацетонитрил, скорость потока: 40 мл/мин. Градиент: как описано ниже.

Время/мин	% B	% A
0	10	90
3,5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

Фракционирование определяли на основании смешения сигнала диодной матрицы и масс-спектрометра: УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм. МС: Waters ZQ, режим ионизации: чередование положительный/отрицательный режим электрораспыления, диапазон сканирования: от 100 до 1000 а.е.м., время сканирования: 0,5 с, запаздывание между сканированиями: 0,2 с. Поток и градиент обеспечивали с помощью двух насосов со сниженной скоростью пропускания через инжектор при вводе образца. Остаточный поток вводили на входе в колонку, так что общий поток оставался постоянным. Фракции объединяли и высушивали продуванием потоком азота при 40°C и дополнительно очищали с помощью хиральной очистки.

Способ хирального анализа.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak IC № товарной партии IC00CE-OG021), элюируя смесью 30% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

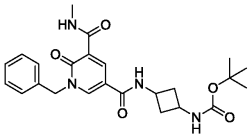
Хиральный препаративный способ.

Приблизительно 30 мг рацемата растворяли в EtOH (2 мл). Ввод: 2 мкл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralpak IC № товарной партии IC 10028-01), элюируя смесью 30% EtOH/гептан, со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 16-20 мин объединяли и

маркировали как пик 1. В результате получили отдельный (неизвестный) энантиомер в виде белого твердого вещества (6 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=362,1.

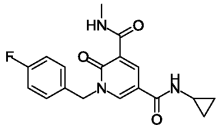
Пример 41. трет-Бутил-(3-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклобутил)карбамат



1-Бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (400 мг, 1,397 ммоль) растворяли в ДМФ (9 мл) и добавляли HATU (584 мг, 1,537 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,488 мл, 2,79 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли трет-бутил-(3-аминоциклобутил)карбамат (260 мг, 1,397 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 25 г силикагеля SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 25 г силикагеля SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (530 мг, 1,166 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=455,2.

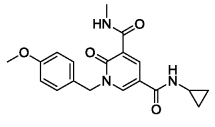
Пример 42. N^5-Циклопропил-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли 5-бром-1-(4-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (123 мг, 0,363 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (6,0 мг, 0,027 ммоль) и растворяли в безводном 1,4-диоксане (2,5 мл). Добавляли Xantphos (13,3 мг, 0,023 ммоль), DMAP (89 мг, 0,725 ммоль) и циклопропиламин (51,1 мкл, 0,725 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (37,2 мг, 0,109 ммоль). Флакон сразу герметично закрывали и нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через целлит, концентрировали в вакууме, растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали 2 M HCl (10 мл). Кислый слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (195 мг) наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-65% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого стекловидного вещества. Образец растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество дополнительно высушивали в вакууме в течение ночи с получением-N^5-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (47 мг, 0,130 ммоль, выход 35,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=344,2.

Пример 43. N^5-Циклопропил-1-(4-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

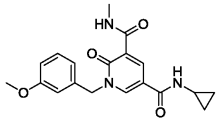


5-Бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,285 ммоль), карбонил кобальта (27 мг, 0,079 ммоль), циклопропанамин (0,04 мл, 0,577 ммоль), DMAP (66 мг, 0,540 ммоль), ацетат палладия (3 мг, 0,013 ммоль) и Xantphos (8 мг, 0,014 ммоль) объединяли во флаконе для микроволнового реактора и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл), и флакон нагревали при 80°C в течение 40 мин. Раствор фильтровали через целлит, распределяли между водой и EtOAc, промывали 2 M HCl, экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 120 мг зеленого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 60 мг коричневого масла. Это масло очищали MDAP (муравьиная кислота), и надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-циклопропил-1-(4-метоксибензил)-N^3-

метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (37 мг, 0,094 ммоль, выход 32,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=356.

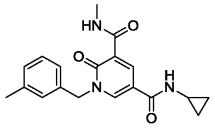
Пример 44. N^5-Циклопропил-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,221 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (126 мг, 0,332 ммоль) с последующим добавлением циклопропанамина (26 мг, 0,455 ммоль) и DIPEA (0,155 мл, 0,885 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 277 мг желтого масла и очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюция 40-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-циклопропил-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (97 мг, 0,232 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=356.

Пример 45. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

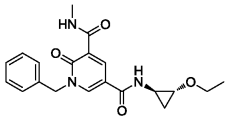


Циклопропанамин (0,041 мл, 0,597 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) вносили в герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-N-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,298 ммоль), DMAP (109 мг, 0,895 ммоль), Xantphos (8,63 мг, 0,015 ммоль), ацетат палладия (3,34 мг, 0,015 ммоль) и карбонил кобальта (25,5 мг, 0,075 ммоль). Полученную в результате суспензию нагревали до 80°C в течение 30 мин микроволновым облучением. Синюю реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл). Этот слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Желтое твердое вещество растворяли в ДХМ и очищали на колонке 10 г силикагеля Biotage SNAP, используя градиент 20-100% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (52,7 мг, 0,155 ммоль, выход 52,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=340,1.

Пример 46. 1-Бензил-N^5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 47. 1-Бензил-N^5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,549 мл, 3,14 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,048 ммоль), 2-этоксициклопропанамина, соли HCl (212 мг, 2,096 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и HATU (598 мг, 1,572 ммоль) в ДМФ (5 мл). Полученный в результате красный раствор перемешивали в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, водный слой экстрагировали 2× этилацетатом, и органический слой промывали 2× водой и 1× раствором хлорида натрия. Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате красное масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 10 г силикагеля SNAP, которую элюировали смесью циклогексан:этилацетат (30-100%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением (+/-)-(транс)-1-бензил-N^5-(2-этоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (213,4 мг, 0,578 ммоль, выход 55,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. Эту рацемическую смесь очищали хиральной ВЭЖХ:

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг диастереомера растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak ICC № товарной партии

IC00CE-OG021), элюируя смесью 30% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 200 мг диастереомера растворяли в 50% EtOH/гептан (4 мл). Ввод: 2 мл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralpak IC № товарной партии IC 10028-01), элюируя смесью 30% EtOH/гептан, со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 17-19 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 21-25 мин объединяли и маркировали как пик 2.

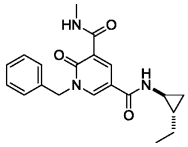
В результате получили отдельный энантиомер 1 (пример 46) в виде белого твердого вещества (87 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=370,1.

В результате получили отдельный энантиомер 2 (пример 47) в виде белого твердого вещества (71 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=370,2.

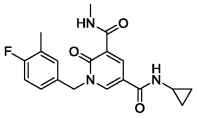
Пример 48. (+/-)-1-Бензил-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,275 мл, 1,572 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,524 ммоль), HATU (299 мг, 0,786 ммоль) и (+/-)-(транс)-2-этилциклопропанамина (89 мг, 1,048 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой промывали 2× водой и 1× раствором хлорида натрия. Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Масло растворяли в смеси 1:1 ДМСО:метанол и очищали MDAP (ТФУ). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 4 ч для высушивания в вакууме с получением (+/-)-1-бензил-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150,7 мг, 0,426 ммоль, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH]^+$=354,1.

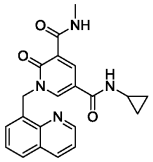
Пример 49. N^5-Циклопропил-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-Бром-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (180 мг, 0,510 ммоль), карбонил кобальта (43,6 мг, 0,127 ммоль), DMAP (125 мг, 1,019 ммоль), ацетат палладия(II) (5,72 мг, 0,025 ммоль), циклопропиламин (0,036 мл, 0,510 ммоль) и Xantphos (14,74 мг, 0,025 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 90°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (70 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, MH^+=358,1.

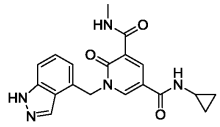
Пример 50. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-Бром-N-метил-2-оксо-1-(хинолин-8-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (220 мг, 0,591 ммоль), карбонил кобальта (50,5 мг, 0,148 ммоль), DMAP (144 мг, 1,182 ммоль), ацетат палладия(II) (6,63 мг, 0,030 ммоль), циклопропиламин (0,042 мл, 0,591 ммоль) и Xantphos (17,10 мг, 0,030 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли с получением желаемого продукта (100 мг) в виде белой пены.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=377,1.

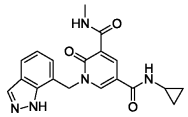
Пример 51. 1-((1H-Индазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-((1H-Индазол-4-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (140 мг, 0,388 ммоль), карбонил кобальта (39 мг, 0,114 ммоль), циклопропанамин (0,05 мл, 0,722 ммоль), DMAP (93 мг, 0,761 ммоль), ацетат палладия (5 мг, 0,022 ммоль) и Xantphos (11 мг, 0,019 ммоль) объединяли во флаконе для микроволнового реактора и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл), и флакон нагревали при 80°C в течение 40 мин. Раствор фильтровали через целлит, распределяли между водой и EtOAc, промывали 2 M HCl, экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 560 мг зеленого/синего масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% ((25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 27 мг белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота), и надлежащие фракции концентрировали с получением 1-((1H-индазол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (10 мг, 0,025 ммоль, выход 6,35%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,67 мин, $[MH]^+$=366.

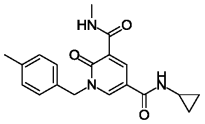
Пример 52. 1-((1H-Индазол-7-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-((1H-Индазол-7-ил)метил)-5-бром-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (204 мг, 0,565 ммоль), карбонил кобальта (54 мг, 0,158 ммоль), циклопропанамин (0,08 мл, 1,155 ммоль), DMAP (147 мг, 1,203 ммоль), ацетат палладия (6 мг, 0,027 ммоль) и Xantphos (14 мг, 0,024 ммоль) объединяли во флаконе для микроволнового реактора и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (4 мл), и флакон нагревали при 80°C в течение 40 мин. Раствор фильтровали через целлит, распределяли между водой и EtOAc, промывали 2 M HCl, экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 250 мг зеленого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-60% ((25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 114 мг желтого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота), и надлежащие фракции концентрировали с получением 1-((1H-индазол-7-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (38 мг, 0,094 ммоль, выход 16,57%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=366.

Пример 53. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли 5-бром-N-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,358 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (4,5 мг, 0,020 ммоль) и растворяли в безводном 1,4-диоксане (2,5 мл). Добавляли Xantphos (15 мг, 0,026 ммоль), DMAP (87 мг, 0,716 ммоль) и циклопропиламин (50,5 мкл, 0,716 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (36,7 мг, 0,107 ммоль). Флакон сразу герметично закрывали и нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин при 80°C. Флакон возвращали в микроволновый реактор еще на 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через целлит, концентрировали в вакууме, растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали 2 M HCl (10 мл). Кислый слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические части промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток наносили в дихлорметане на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-65% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого стекловидного вещества. Образец растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением белого твердого вещества (68 мг). Образец подвергали ахиральной хроматографии для очистки.

Образец растворяли в 3 мл ДМСО. 1500 мкл вводили на колонку CSH C18 150×30 мм, 5 мкм. Рас-

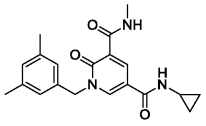
творитель A: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака, растворитель B: ацетонитрил, скорость потока: 40 мл/мин. Градиент: как описано ниже.

Время/мин	% B	% A
0	20	80
3	20	80
4	20	80
25	40	60
26	40	60

Фракционирование определяли на основании смешения сигнала диодной матрицы и масс-спектрометра: УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм. МС: Waters QDA, режим ионизации: положительное электрораспыление, диапазон сканирования: от 120 до 800 а.е.м., время сканирования: 0,5 с, запаздывание между сканированиями: 0,1 с. Поток и градиент обеспечивали с помощью двух насосов со сниженной скоростью пропускания через инжектор при вводе образца. Остаточный поток вводили на входе в колонку, так что общий поток оставался постоянным. Фракции объединяли и высушивали продуванием потоком азота при 40°C с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (51 мг, 0,150 ммоль, выход 42,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,89 мин, $[MH]^+$=340,1.

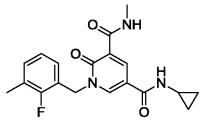
Пример 54. N^5-Циклопропил-1-(3,5-диметилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-Бром-1-(3,5-диметилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (160 мг, 0,458 ммоль), карбонил кобальта (39,2 мг, 0,115 ммоль), DMAP (112 мг, 0,916 ммоль), ацетат палладия(II) (5,14 мг, 0,023 ммоль), циклопропиламин (0,032 мл, 0,458 ммоль) и Xantphos (13,26 мг, 0,023 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Полученный в результате продукт вносили в ДХМ и очищали хроматографией на Biotage Isolera с 10 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (49 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=354,1.

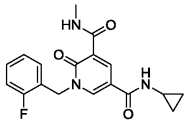
Пример 55. N^5-Циклопропил-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-Бром-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (200 мг, 0,566 ммоль), карбонил кобальта (48,4 мг, 0,142 ммоль), DMAP (138 мг, 1,133 ммоль), ацетат палладия(II) (6,36 мг, 0,028 ммоль), циклопропиламин (0,040 мл, 0,566 ммоль) и Xantphos (16,38 мг, 0,028 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), а затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH), надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный в результате продукт вносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera с 10 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (50 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=358,1.

Пример 56. N^5-Циклопропил-1-(2-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

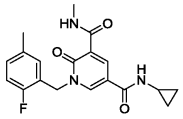


Циклопропанамин (0,061 мл, 0,885 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-1-(2-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,442 ммоль), карбонил кобальта (42,0 мг, 0,111 ммоль), Xantphos (12,80 мг, 0,022

ммоль), DMAP (162 мг, 1,327 ммоль) и ацетат палладия (4,95 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин микроволновым облучением. Реакционную смесь дополнительно нагревали до 80°C в течение 15 мин микроволновым облучением. Затем эту смесь дополнительно нагревали до 80°C в течение 20 мин микроволновым облучением. Затем эту смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 2 дня для высушивания в вакууме с получением N^5-циклопропил-1-(2-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (59,6 мг, 0,174 ммоль, выход 39,2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=344,1.

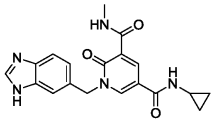
Пример 57. N^5-Циклопропил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Циклопропанамин (0,059 мл, 0,849 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,425 ммоль), карбонил кобальта (40,3 мг, 0,106 ммоль), Xantphos (12,29 мг, 0,021 ммоль), DMAP (156 мг, 1,274 ммоль), ацетат палладия (4,76 мг, 0,021 ммоль) и DMAP (156 мг, 1,274 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин микроволновым облучением. Эту смесь дополнительно нагревали до 80°C в течение 30 мин микроволновым облучением. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл). Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Коричневое масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении, и твердое вещество растворяли в смеси ДМСО/метанол (1:1). Это вещество очищали MDAP (муравьиная кислота), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 4 ч для высушивания в вакууме с получением N^5-циклопропил-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (41,2 мг, 0,115 ммоль, выход 27,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=358,1.

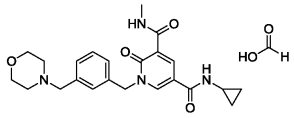
Пример 58. 1-((1H-Бензо[d]имидазол-6-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (60 мг, 0,255 ммоль), 6-(бромметил)-1H-бензо[d]имидазол (88 мг, 0,417 ммоль), карбонат калия (75 мг, 0,543 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение ночи, а затем дополнительно в течение 3 ч. Полученную в результате суспензию концентрировали и распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 83 мг бесцветного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюция 0-100% (20% 2 M NH_3 в MeOH в ДХМ)/ХМ). Надлежащие фракции концентрировали с получением 12 мг белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-((1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (7 мг, 0,017 ммоль, выход 6,76%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,40 мин, $[MH]^+$=366.

Пример 59. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, соль муравьиной кислоты



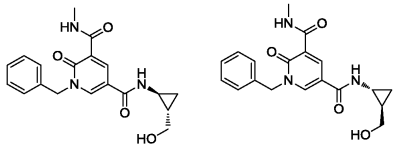
В сухой флакон для микроволнового реактора добавляли 5-бром-N-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (79 мг, 0,188 ммоль) и N,N-

диметилпиридин-4-амин (46 мг, 0,377 ммоль) и суспендировали в безводном 1,4-диоксане (2 мл). Добавляли диацетоксипалладий (3 мг, 0,013 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) (8 мг, 0,014 ммоль) и циклопропиламин (0,027 мл, 0,385 ммоль) с последующим добавлением дикобальтоктакарбонила (20 мг, 0,058 ммоль). Флакон герметично закрывали и нагревали при микроволновом облучении в течение 40 мин при 80°C с последующим нагреванием при 80°C еще в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через картридж целлита (2,5 г) и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением приблизительно 82 мг неочищенного желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюция 0-10% 2 M NH_3 в MeOH/ДХМ, всего 330 мл). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме с получением 10 мг светло-желтого масла. Это масло растворяли в MeOH (2 мл) и наносили на картридж 2 г SCX (предварительно элюированный MeOH) и элюировали MeOH (40 мл), а затем 2 M NH_3 в MeOH (40 мл). Аммиачные фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением 8 мг светло-желтого масла. Это масло дополнительно очищали MDAP (высокий pH), и фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида, соли муравьиной кислоты (4 мг, 7,65 мкмоль, выход 4,07%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,80 мин, $[MH]^+$=425.

Пример 60. 1-Бензил-N^5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 84. 1-Бензил-N^5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,842 мл, 4,82 ммоль) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (897 мг, 3,13 ммоль), 2-(аминоциклопропил)метанола (210 мг, 2,410 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и HATU (1283 мг, 3,37 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 90 мин, после этого добавляли дополнительное количество HATU (1283 мг, 3,37 ммоль) и DIPEA (0,842 мл, 4,82 ммоль). Реакционную смесь оставляли стоять в растворе на 2 дня. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали 2× этилацетатом. Органический слой промывали 2× водой и 1× раствором хлорида натрия, а затем пропускали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное в результате красное масло растворяли в ДХМ. Этот раствор наносили на колонку 25 г Biotage SNAP, которую элюировали смесью циклогексан/этилацетат (0-100%). Во фракциях продукта не наблюдали, поэтому колонку промывали смесью этилацетат/метанол (0-20%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате светло-оранжевое твердое вещество растворяли в смеси ДМСО:метанол (1:1) и очищали MDAP (ТФУ). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 1 ч для высушивания в вакууме и подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak IA № товарной партии IA00CE-KL030), элюируя смесью 40% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 266 мг рацемата растворяли в EtOH (4 мл) при нагревании. Ввод: 2 мл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralpak IA № товарной партии IA11321-01), элюируя смесью 40% EtOH/гептан, со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 17-22 мин объединяли и маркировали как пик 1. Этот изомер содержал родственную примесь, которая мигрировала впереди изомера. Фракции с 25,5-38 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа.

Пик 1: из этого пика получили отдельный энантиомер в виде светло-желтого твердого вещества (129 мг), но было показано, что оно содержит примеси.

Пик 2: из этого пика получили отдельный энантиомер (пример 60) в виде светло-желтого твердого вещества (86 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,73 мин, $[MH]^+$=356,1.

Образец, соответствующий пику 1, дополнительно очищали ахиральной препаративной ВЭЖХ:

Ахиральная очистка.

Образец растворяли в ДМСО (6 мл). 3000 мкл вводили на колонку Xselect CSH C18 (150×30 мм, 5

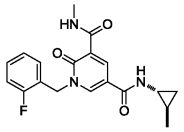
мкм), используя следующие условия хроматорафии: Растворитель A: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде, растворитель B: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле, скорость потока: 40 мл/мин. Градиент: как описано ниже.

Время/мин	% B	% A
0	10	90
3,5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

Фракционирование определяли на основании смешения сигнала диодной матрицы и масс-спектрометра: УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм. МС: Waters SQ, режим ионизации: чередование положительный/отрицательный режим электрораспыления, диапазон сканирования: от 100 до 1000 а.е.м., время сканирования: 0,5 с, запаздывание между сканированиями: 0,2 с. Поток и градиент обеспечивали с помощью двух насосов со сниженной скоростью пропускания через инжектор при вводе образца. Остаточный поток вводили на входе в колонку, так что общий поток оставался постоянным. Фракции объединяли и высушивали продуванием потоком азота при 40°C. В результате получили отдельный энантиомер 2 (пример 84) в виде белого твердого вещества (89 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,73 мин, $[MH]^+$=356,1.

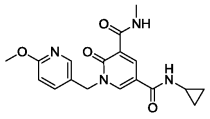
Пример 61. (+/-)-1-(2-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



ТГФ (2,5 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-1-(2-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,442 ммоль), ацетат палладия (4,95 мг, 0,022 ммоль), карбонил кобальта (42,0 мг, 0,111 ммоль), (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин (62,9 мг, 0,885 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem), Xantphos (12,80 мг, 0,022 ммоль) и DMAP (162 мг, 1,327 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 40 мин микроволновым облучением. Реакционную смесь дополнительно нагревали до 80°C в течение 35 мин микроволновым облучением. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл). Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 10-100% циклогексан/этилацетат. Фракции объединяли, растворитель удаляли в вакууме, и продукт растворяли в смеси ДМСО:метанол (1:1) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 2 ч для высушивания в вакууме с получением 1-(2-фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60,2 мг, 0,168 ммоль, выход 38,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=358,1.

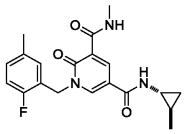
Пример 62. 5-Бром-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



5-Бром-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,426 ммоль), карбонил кобальта (36,4 мг, 0,106 ммоль), DMAP (104 мг, 0,852 ммоль), ацетат палладия(II) (4,78 мг, 0,021 ммоль), циклопропанамин (24,32 мг, 0,426 ммоль) и Xantphos (12,32 мг, 0,021 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH), надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный в результате продукт вносили в ДХМ и очищали хроматографией на Biotage Isolera с 10 г силикагеля SNAP, используя градиент 0-60% циклогексан/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (64 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,72 мин, $[MH]^+$=357,1.

Пример 63. (+/-)1-(2-Фтор-5-метилбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

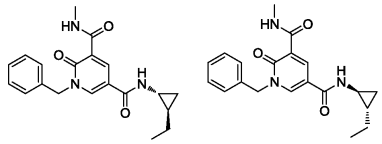


5-Бром-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,425 ммоль), карбонил кобальта (36,3 мг, 0,106 ммоль), DMAP (104 мг, 0,849 ммоль), ацетат палладия(II) (4,77 мг, 0,021 ммоль), (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин (30,2 мг, 0,425 ммоль, имеется в продаже, например, от компании UkrOrgSynthesis Ltd.) и Xantphos (12,29 мг, 0,021 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3,3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (67 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, MH^+=372,1.

Пример 64. 1-Бензил-N^5-((1R,2R)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 65. 1-Бензил-N^5-((1S,2S)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-Бензил-N^5-(((+/-)-транс)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 48, приблизительно 148 мг) подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH0CE-QL055), элюируя смесью 15% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 144 мг рацемата растворяли в EtOH (3 мл) при нагревании. Ввод: 1,5 мл раствора образца вводили на колонку (2×25 см, Chiralcel OJ № товарной партии OJ00CJ-PD002), элюируя смесью 15% EtOH/гептан, со скоростью 15 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 8-11 мин объединяли и маркировали как пик 1, фракции с 11-13 мин объединяли и маркировали как смешанные, фракции с момента времени 13-20 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные смешанные фракции выпаривали в вакууме и обрабатывали повторно, используя описанный выше препаративный способ.

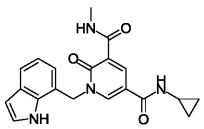
В результате получили энантиомер 1 (пример 64) в виде светло-желтого твердого вещества (67 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH]^+$=354,1.

В результате получили энантиомер 2 (пример 65) в виде светло-желтого твердого вещества (65 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH]^+$=354,1.

Пример 66. 1-((1H-Индол-7-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (124 мг, 0,120 ммоль) в смеси метанола (399 мкл) и ТГФ (797 мкл) перемешивали в атмосфере азота при кт, добавляли твердый карбонат цезия (117 мг, 0,359 ммоль) за один раз. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси дихлорметана (20 мл) и воды (15 мл). Водную фазу подкисляли 2 М HCl (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (99 мг). Образец растворяли в смеси MeOH/ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Растворитель высушивали в потоке азота с получением белого твердого вещества (55 мг). Образец растворяли в 9 мл ДМСО. 3000 мкл вводили на колонку CSH C18 150×30 мм, 5 мкм, используя перечисленные ниже условия хроматорафии: Растворитель A: 0,1% ТФУ в воде, растворитель B: 0,1% ТФУ в ацетонитриле, скорость потока: 40 мл/мин. Градиент: как описано ниже.

Время/мин	% B	% A
0	20	80
3,5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

Фракционирование определяли на основании смешения сигнала диодной матрицы и масс-спектрометра: УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм. МС: Waters ZQ, режим ионизации: положительное электрораспыление, диапазон сканирования: от 100 до 1000 а.е.м., время сканирования: 0,5 с, запаздывание между сканированиями: 0,2 с. Поток и градиент обеспечивали с помощью двух насосов со сниженной скоростью пропускания через инжектор при вводе образца. Остаточный поток вводили на входе в колонку, так что общий поток оставался постоянным. Фракции объединяли и высушивали продуванием потоком азота при 40°C с получением двух образцов, все еще содержащих примеси.

Образец 1=11,8 мг (чистота: 80%), образец 2=57 мг (чистота: 83%).

Эти образцы, содержащие примеси, снова объединяли и очищали хиральной препаративной ВЭЖХ.

Аналитический способ.

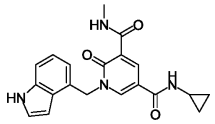
Приблизительно 0,5 мг образца растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). 20 мкл вводили на колонку (внутренний диаметр колонки 4,6 мм×25 см Chiralpak IC, № товарной партии IC00CE-OG021), которую элюировали смесью 40% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 68 мг образца растворяли в EtOH (4 мл). Ввод: на колонку вводили 2 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak, № товарной партии IC10028-01), которую элюировали 40% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования 215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов=2. Фракции с 10-11 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 15-18 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Желаемый продукт пика 2 дополнительно высушивали в вакууме с получением 1-((1H-индол-7-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (18,8 мг, 0,049 ммоль, выход 41,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=365,1.

Пример 67. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (208 мг, 0,160 ммоль) в смеси метанола (535 мкл) и ТГФ (1,070 мл) перемешанному в атмосфере азота при кт, добавляли твердый карбонат цезия (157 мг, 0,481 ммоль) за один раз. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 40 мин. температуру повышали до 70°C, и перемешивания продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в смеси воды (15 мл) и дихлорметана (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (8×10 мл), и объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. ЖХМС выявила остаточный продукт в водной фазе, которую подкисляли 2 М HCl (1 мл) и дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток (136 мг) подвергали очистке хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг образца растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мкл (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralpak IC, № товарной партии IC00CE-OG021) и элюировали 40% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100.

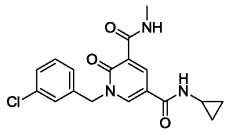
Препаративный способ.

Приблизительно 135 мг образца растворяли в EtOH (5 мл) при нагревании и центрифугировали. Ввод: На колонку вводили 2,5 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak, № товарной партии IC10028-01), которую элюировали 40% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования 215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов=2. Фракции с 9,5-10,5 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 12,5-14

мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Пик 2 представлял собой желаемый продукт, который высушивали в вакууме с получением 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (52,8 мг, 0,138 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,79 мин, $[MH]^+$=365,1.

Пример 68. 1-(3-Хлорбензил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

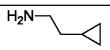
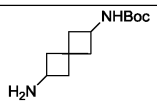
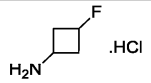
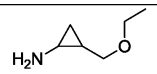
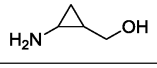


5-Бром-1-(3-хлорбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (220 мг, 0,619 ммоль), карбонил кобальта (52,9 мг, 0,155 ммоль), DMAP (151 мг, 1,237 ммоль), ацетат палладия(II) (6,94 мг, 0,031 ммоль), циклопропанамин (0,044 мл, 0,619 ммоль) и Xantphos (17,90 мг, 0,031 ммоль) добавляли во флакон для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, добавляли ТГФ (3 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 80°C в течение 30 мин. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали, концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (81 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=360,0.

Примеры 69-74. Матричный синтез амидов 1-(3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

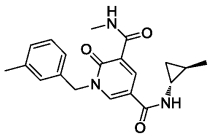
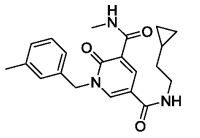
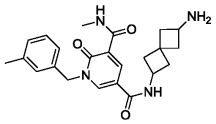
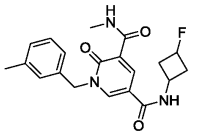
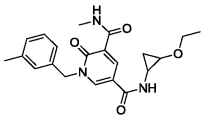
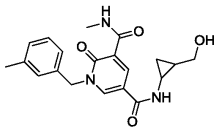
Мономеры.

Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
69	рац-транс-2-метилциклопропанамин	рац-	45,08	0,0085	-	0,120
70	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,0102	-	0,120
71	*трет*-бутил-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат		226,32	0,016	-	0,071
72	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,0151	-	0,120
73	2-(этоксиметил)-циклопропанамин		101,15	0,0121	-	0,120
74	(2-аминоциклопропил)-метанол		87,12	0,0105	-	0,120

К исходному раствору 1-(3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,0 ммоль) и HATU (380 мг, 1,0 ммоль), растворенным в ДМФ (5 мл), добавляли DIPEA (520 мкл, 3,0 ммоль). Смесь встряхивали и обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь диспергированию. Аликвоту (0,5 мл) этой смеси добавляли к соответствующему амину (0,12 ммоль) во флаконе, который впоследствии герметично закрывали. Примечание: к реакционной смеси, содержащей мономерный амин, используемый для получения примера 72, добавляли дополнительное количество DIPEA (50 мкл, 0,286 ммоль). Каждый флакон встряхивали, после чего оставляли стоять при кт в течение 18 ч. Примечание: к реакционной смеси, содержащей мономерный амин, используемый для получения примера 71, добавляли дополнительное количество HATU (0,038 г, 0,100 ммоль) и DIPEA (0,052 мл, 0,300 ммоль), после чего эту смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 1 ч. Образцы вводили на колонку в этом виде и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота в тарельчатом аппарате для продувания с получением требуемых продуктов. Было определено, что в продукте, образованном из мономерного амина, используемого для получения примера 69, все еще присутствуют примеси, поэтому его переочищали путем растворения в смеси MeOH:ДМСО (1 мл, 1:1) и очистки MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в потоке азота с получением требуемого продукта. Продукт, образованный из мономерного амина, используемого для получения примера 71, растворяли в ДХМ (0,5 мл), добавляли ТФУ (0,5 мл), флакон закрывали крышкой и обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь диспергированию. Смесь оставляли стоять при кт на 2 ч, а затем растворитель удаляли. Остаток повторно растворяли в MeOH (0,5 мл) и наносили на входе картриджа для ТФЭ SCX-2 (100 мг, предварительно кондиционирован MeOH (1 мл)). Картридж элюировали дополнительным количест-

вом MeOH (1 мл), а затем 2 M NH_3/MeOH (1 мл). Растворитель высушивали в потоке азота в пластинчатом аппарате для продувания с получением требуемых продуктов, приведенных в таблице ниже.

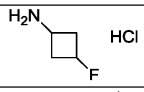
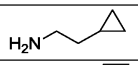
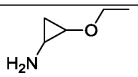
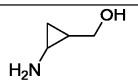
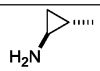
Примеры.

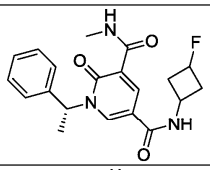
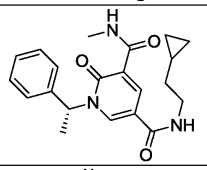
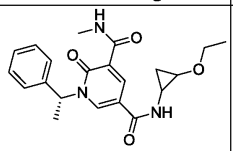
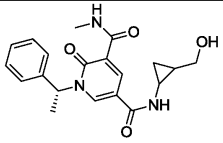
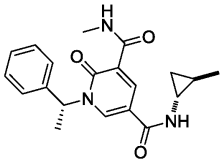
Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	$[MH]^+$	Rt (мин)*
69	рац-N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		3,7	7,9	354	0,94
70	N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		13,6	28	368	1,00
71	N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		12,7	40	409	0,58
72	N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		20,8	42	372	0,92
73	N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		20,9	41	384	0,92
74	N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		11,5	28	370	0,77

* Все ЖХМС проводили, используя 2 мин с муравьиной кислотой.

Примеры 75-79. Матричный синтез амидов (R)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

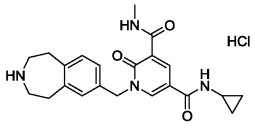
К исходному раствору (R)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) и HATU (380 мг) в ДМФ (5 мл) добавляли DIPEA (520 мкл). Смесь встряхивали и обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь диспергированию. Смесь делили на аликвоты (0,5 мл), которые добавляли к предварительно приготовленным навескам серии аминов (0,100 ммоль) во флаконах микронного объема. Эти флаконы закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять при кт на 18 ч. Образцы очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемых продуктов. Для примера 75 к реакционной смеси добавляли дополнительное количество DIPEA (50 мкл) после добавления DIPEA.

Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
75	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,015	-	0,100
76	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,010	-	0,100
77	рац-2-этоксициклопропанамин		101,15	0,012	-	0,100
78	рац-(2-аминоциклопропил)метанол		87,12	0,010	-	0,100
79	(+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин		71,12	0,007		0,100

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	[MH]+	Rt (мин)
75	(R)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		11	26,7	371,9	0,91
76	(R)-N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		22,4	54,9	368,0	0,99
77	N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		20,8	48,8	383,9	0,90
78	N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		3,2	7,8	369,9	0,75
79	N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		19,6	49,9	354,0	0,92

* Все ЖХМС проводили, используя способ с муравьиной кислотой в течение 2 мин.

Пример 80. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид

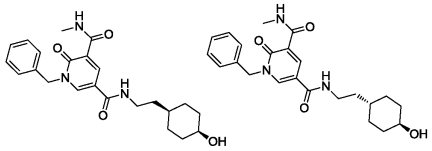


трет-Бутил-7-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (100 мг, 0,202 ммоль) и ТФУ (1 мл, 12,98 ммоль) перемешивали при кт в ДХМ (4 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и наносили на картридж с 5 г SCX (предварительно кондиционированный MeOH) и элюировали MeOH (20 мл), а затем 2 M NH_3 в MeOH (20 мл). Аммиачные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 79 мг бесцветного масла. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции распределяли между ДХМ (30 мл) и нас. раствором бикарбоната натрия (30 мл), водный слой экстрагировали ДХМ (2×30 мл) и дополнительно экстрагировали 5% MeOH в ДХМ (3×30 мл), объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 104 мг белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((2,3,4,5-

тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (44 мг, 0,100 ммоль, выход 49,7%) в виде бесцветного масла. Это масло растворяли в MeOH (1 мл) и добавляли 1 M HCl в диэтиловом эфире (0,11 мл, 0,110 ммоль), и образец продували с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорида (42 мг, 0,088 ммоль, выход 43,4%) в виде оранжевого твердого вещества ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,46 мин, $[MH]^+$=395.

Пример 81. 1-Бензил-N^5-(2-((цис)-4-гидроксициклогексил)этил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 85. 1-Бензил-N^5-(2-((транс)-4-гидроксициклогексил)этил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50,1 мг, 0,175 ммоль), 4-(2-аминоэтил)циклогексанола (53,9 мг, 0,376 ммоль, имеется в продаже, например, от компании TCI) и HATU (80,5 мг, 0,212 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIPEA (0,061 мл, 0,350 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1,25 ч. Добавляли дополнительное количество HATU (43 мг, 0,113 ммоль) и DIPEA (0,0305 мл, 0,175 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота, после чего доводили до 2 мл смесью 2:1 ДМСО/метанол и непосредственно очищали MDAP (муравьиная кислота). Необходимые фракции для двух диастереомерных продуктов по отдельности концентрировали в потоке азота.

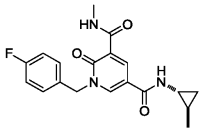
цис-Изомер: дополнительно высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 1-бензил-N^5-(2-((цис)-4-гидроксициклогексил)этил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (33,9 мг, 0,082 ммоль, выход 47,1%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=412,2.

транс-Изомер: растворяли в ДМСО (1 мл) и переочищали MDAP (муравьиная кислота). Необходимую фракцию концентрировали в потоке азота, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением в виде белого твердого вещества, 1-бензил-N^5-(2-((транс)-4-гидроксициклогексил)этил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (19,9 мг, 0,048 ммоль, выход 27,6%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=412,2.

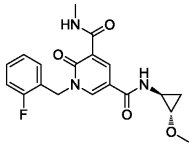
Пример 82. (+/-)-1-(4-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,657 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (275 мг, 0,723 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,230 мл, 1,315 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин (46,7 мг, 0,657 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали нас. водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и водой (20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 25 г силикагеля SNAP и градиент 0-60% EtOAc/циклогексан. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (152 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=358,1.

Пример 83. 1-(2-Фторбензил)-N^5-((1S*,2S*)-2-метоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



ТГФ (2,3 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволнового реактора, содержащий 5-бром-1-(2-фторбензил)-N-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,354 ммоль), 2-метоксициклопропанамин, соль HCl (46,2 мг, 0,531 ммоль, имеется в продаже, например, от компании ZereneX), ацетат палладия (3,96 мг, 0,018 ммоль), карбонил кобальта (33,6 мг, 0,088 ммоль), Xantphos

(10,24 мг, 0,018 ммоль) и DMAP (130 мг, 1,061 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 35 мин микроволновым облучением. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 20 мин микроволновым облучением и нагревали до 80°C дополнительно в течение 20 мин микроволновым облучением. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл). Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое твердое вещество растворяли в смеси ДМСО:метанол (1:1) и очищали MDAP (ТФУ). Фракции, содержащие продукт, помещали в круглодонную колбу, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Эти фракции оставляли на 4 ч для высушивания в вакууме с получением 1-(2-фторбензил)-N^5-(2-метоксициклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (23 мг, 0,062 ммоль, выход 17,41%) в виде светло-оранжевого твердого вещества, которое очищали хиральной препаративной ВЭЖХ:

Аналитический способ.

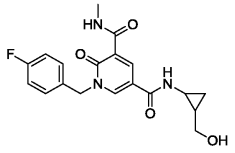
Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH0CE-RK007), элюируя смесью 15% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 20 мг рацемата растворяли в EtOH (2 мл). Ввод: 2 мл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH10027-01), элюируя смесью 15% EtOH/гептан, со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 23,5-26 мин объединяли и маркировали как пик 2. Из этого пика получили отдельный энантиомер (пример 83) в виде светло-желтого твердого вещества (9 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=374,1.

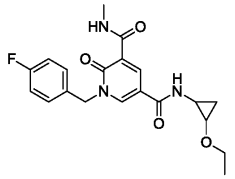
Пример 86. 1-(4-Фторбензил)-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,657 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (275 мг, 0,723 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,230 мл, 1,315 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (2-аминоциклопропил)метанол (57,3 мг, 0,657 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (152 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=374,1.

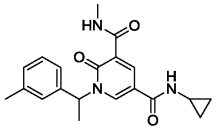
Пример 87. N^5-(2-Этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,657 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (275 мг, 0,723 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,230 мл, 1,315 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли 2-этоксициклопропанамин (66,5 мг, 0,657 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта (102 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=388,1.

Пример 88. рац-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту

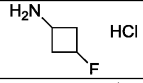
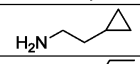
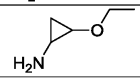
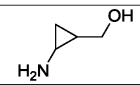
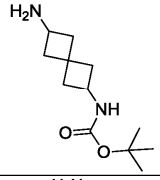
(185 мг, 0,589 ммоль), HATU (338 мг, 0,889 ммоль), DIPEA (0,308 мл, 1,766 ммоль), циклопропанамин (0,082 мл, 1,177 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Добавляли раствор LiCl (20 мл), и реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 686 мг желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 376 мг оранжевого масла. Это масло дополнительно очищали MDAP (ТФУ), и надлежащие фракции концентрировали с получением рац-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (61 мг, 0,155 ммоль, выход 26,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,96 мин, $[MH]^+$=354.

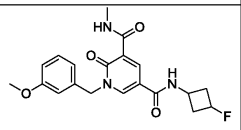
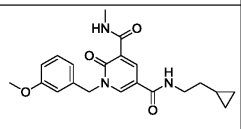
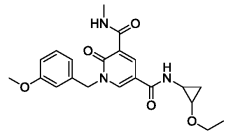
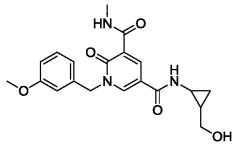
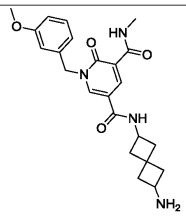
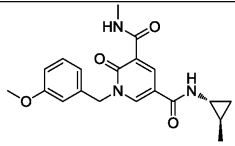
Примеры 89-94. Матричный синтез амидов 1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К исходному раствору 1-(3-метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (316 мг, 1 ммоль) и HATU (380 мг) в ДМФ (5 мл) добавляли DIPEA (520 мкл). Смесь встряхивали и обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь диспергированию. Смесь делили на аликвоты (0,55 мл), которые добавляли к предварительно приготовленным навескам серии аминов (как показано в таблице ниже). Их закрывали крышкой, встряхивали и оставляли стоять при кт на 18 ч. Образцы очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемых продуктов. Пример 93 растворяли в ДХМ (0,5 мл) и обрабатывали ТФУ (0,5 мл), и раствор оставляли стоять в закрытом крышкой флаконе при кт на 2 ч. Реакционную смесь выпаривали, и остаток растворяли в MeOH (0,5 мл). Раствор наносили на предварительно кондиционированный MeOH картридж 100 мг SCX-2, затем промывали MeOH (1 мл), а затем 2 М раствором аммиака в MeOH (1 мл). Основные промывки выпаривали до сухого состояния с получением конечного соединения без защитной группы в виде свободного основания (как показано в таблице ниже).

Мономеры.

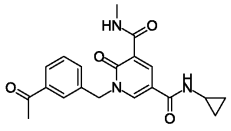
Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
89	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,015	-	0,120
90	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,010	-	0,120
91	рац-2-этоксициклопропанамин		101,15	0,012	-	0,120
92	рац-(2-аминоциклопропил)метанол		87,12	0,010	-	0,120
93	*трет*-бутил-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат		226,32	0,027	-	0,120
94	рац-(транс)-2-метилциклопропанамин		71,12	0,009	-	0,120

Примеры.

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	[MH]+	Rt (мин)
89	N5-(3-фторциклобутил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		24,9	57,8	388	0,89
90	N5-(2-циклопропилэтил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		21,6	50,7	384	0,97
91	рац-N5-(2-этоксициклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		20,1	45,3	400	0,89
92	рац-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		6	14,0	386	0,74
93	N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		11,7	24,8	425	0,56
94	рац-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		19,8	48,2	370	0,91

* Все ЖХМС проводили, используя способ с муравьиной кислотой в течение 2 мин.

Пример 95. 1-(3-Ацетилбензил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

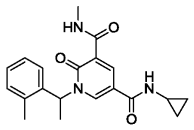


К раствору 1-(3-ацетилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,510 ммоль) и HATU (291 мг, 0,765 ммоль) в ДМФ (2041 мкл), перемешанному при кт, добавляли циклопропиламин (71,9 мкл, 1,020 ммоль) и DIPEA (178 мкл, 1,020 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 18 ч. Добавляли дополнительную порцию HATU (194 мг, 0,510 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь наливали на воду (45 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и диэтиловым эфиром (2×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла (425 мг). Это масло наносили в смеси дихлорметан/метанол на картридж 25 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта (203 мг) в виде прозрачной смолы. Продукт растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением 1-(3-ацетилбензил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (148 мг, 0,383 ммоль, выход 75%). Смешанные фракции после хроматографии SP4 также объединяли и выпаривали в вакууме с получением прозрачной смолы, которую растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением дополнительного количества 1-(3-ацетилбензил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (38 мг, 0,095 ммоль, выход 18,65%) в виде прозрачного стекловидного вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=368,2.

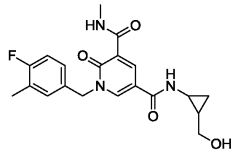
Пример 96. рац-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (190 мг, 0,604 ммоль), HATU (355 мг, 0,934 ммоль), DIPEA (0,32 мл, 1,832 ммоль), циклопропанамин (0,084 мл, 1,209 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали раствором LiCl (20 мл) и распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 449 мг красного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением рац-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(ортотолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (183 мг, 0,466 ммоль, выход 77%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,93 мин, $[MH]^+$=354.

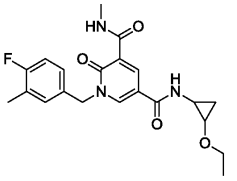
Пример 97. 1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,628 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и HATU (263 мг, 0,691 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,219 мл, 1,257 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (2-аминоциклопропил)метанол (54,7 мг, 0,628 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Это вещество дополнительно очищали MDAP (высокий pH). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением продукта (140 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=388,1.

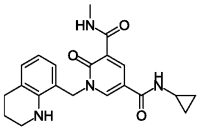
Пример 98. N^5-(2-Этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,628 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и HATU (263 мг, 0,691 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,219 мл, 1,257 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли 2-этоксициклопропанамин (63,6 мг, 0,628 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (141 мг, 0,351 ммоль, выход 55,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=402,2.

Пример 99. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

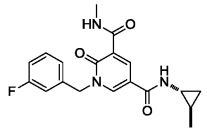


К раствору 5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (132 мг, 0,255 ммоль) и HATU (146 мг, 0,383 ммоль) в ДМФ (1 мл) (пере-

мешанному при кт) добавляли циклопропиламин (54,0 мкл, 0,766 ммоль) и DIPEA (89 мкл, 0,510 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительную порцию HATU (48,5 мг, 0,128 ммоль), и реакцию продолжали в течение 17 ч. Добавляли дополнительную порцию HATU (48,5 мг, 0,128 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20,5 ч. Реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (15 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла (311 мг). Образец наносили в дихлорметане на картридж 25 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желтого твердого вещества (99 мг). Образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:ДМСО и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в вакууме с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (47 мг, 0,117 ммоль, выход 46,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=381,2.

Пример 100. (+/-)-1-(3-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

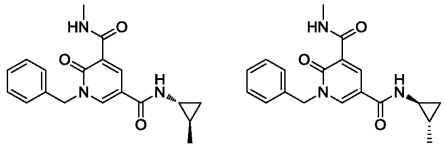


DIPEA (0,276 мл, 1,578 ммоль) добавляли к суспензии 1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,526 ммоль), (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамина (74,8 мг, 1,052 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) и HATU (300 мг, 0,789 ммоль) в ДМФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, после чего добавляли дополнительное количество (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамина (74,8 мг, 1,052 ммоль), HATU (300 мг, 0,789 ммоль) и DIPEA (0,276 мл, 1,578 ммоль). Реакционную смесь оставляли стоять в растворе на ночь. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в смеси 1:1 ДМСО:метанол и очищали MDAP (ТФУ). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 2 ч для высушивания в вакууме с получением (+/-)-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (72 мг, 0,201 ммоль, выход 38,3%) в виде темно-оранжевого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,93 мин, $[MH]^+$=358,2.

Пример 101. 1-Бензил-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 102. 1-Бензил-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-(транс)-2-Метилциклопропанамин (149 мг, 2,096 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) добавляли к суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,048 ммоль), HATU (598 мг, 1,572 ммоль) и DIPEA (0,549 мл, 3,14 ммоль) в ДМФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли для прохождения реакции на выходные дни. Добавляли дополнительные количества (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамина (149 мг, 2,096 ммоль), HATU (598 мг, 1,572 ммоль) и DIPEA (0,549 мл, 3,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали 2× этилацетатом. Органический слой промывали 2× водой и 1× раствором хлорида натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ и наносили на колонку Biotage с 25 г силикагеля SNAP, которую элюировали смесью циклогексан: этилацетат (0-80%). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли для высушивания в вакууме на 2 дня. Продукт дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Чистый продукт оставляли на 1 день для высушивания в вакууме с получением (+/-)-1-бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (70 мг, 0,206 ммоль, выход 19,68%) в виде светло-желтого твердого вещества. Эту рацемическую смесь очищали хиральной ВЭЖХ.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора об-

разца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH0CE-QL055), элюируя смесью 5% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 70 мг рацемата растворяли в EtOH (0,5 мл). Ввод: 0,5 мл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH10027-01), элюируя смесью 5% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Фракции с 34-41 мин объединяли и маркировали как пик 1.

В результате получили отдельный энантиомер 1 (пример 101) в виде белого твердого вещества (20 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=340,1.

Фракции с 44-54 мин объединяли и маркировали как пик 2.

В результате получили отдельный энантиомер 2 (пример 102) в виде белого твердого вещества (23 мг).

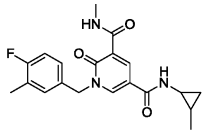
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=340,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-г) δ млн$^{-1}$ 9.52 (ушир. s., 1H), 8.66 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.46 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 6.39 (ушир. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 2.99 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.55 (dd, J=7.1, 3.7 Гц, 1H), 1.14 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.97 (кажущийся dquind, J=9.2, 6.0, 6.0, 6.0, 6.0, 3.3 Гц, 1H), 0.77 (ddd, J=9.3, 5.5, 3.8 Гц, 1H), 0.61-0.67 (m, 1H).

Альтернативный способ получения примера 102.

К суспензии 1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,7 г) и (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорида (0,639 г, 1 экв.) в дихлорметане (25,5 мл) добавляли триэтиламин (2,48 мл, 3 экв.). Добавляли по каплям пропилфосфоновый ангидрид (50% в этилацетате, 3,53 мл, 1,1 экв.) при охлаждении с поддержанием температуры ниже 20°C, затем смесь перемешивали в течение 1 ч при кт. После завершения ВЭЖХ добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл). После перемешивания в течение 10 мин слои разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции ДХМ (5 объемов). Объединенные слои ДХМ промывали водой (2×10 мл). Затем слой ДХМ высушивали над сульфатом натрия и прокачивали насосом через картридж с 2 линзами R55SP с угольным фильтром ZetaCarbon от компании Cuno со скоростью 120 мл/мин. Картридж промывали ДХМ (17 мл), и объединенные растворы в ДХМ концентрировали до сухого состояния с получением желтой пены. Эту пену растворяли в этилацетате (34 мл), и после перемешивания в течение 30 мин из раствора выпадало в осадок твердое вещество, и взвесь охлаждали до 5±3°C и выдерживали в течение по меньшей мере 2 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали в вакууме и промывали холодным этилацетатом (3,4 мл). Затем продукт высушивали в вакууме при 40°C до постоянной температуры датчика. Выход: 52,6%.

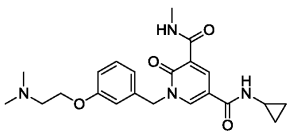
Пример 103. 1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-N^5-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(4-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,628 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и HATU (263 мг, 0,691 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,219 мл, 1,257 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли 2-метилциклопропанамин (44,7 мг, 0,628 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (166 мг, 0,447 ммоль, выход 71,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,00 мин, $[MH]^+$=372,1.

Пример 104. N^5-Циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

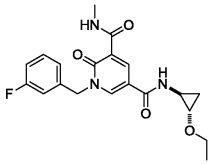


2-Бром-N,N-диметилэтанамин (23 мг, 0,151 ммоль, имеется в продаже, например, от компании City Chemical LLC) добавляли к суспензии N^5-циклопропил-1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (46 мг, 0,135 ммоль) и гидрида натрия (11 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 0,275 ммоль) в ДМФ (1 мл) при кт в атмосфере N_2. Через 1,5 ч добавляли дополнительные порции гидрида натрия (10 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 0,25 ммоль) и 2-бром-N,N-

диметилэтанамина (40 мг, 0,263 ммоль). После перемешивания еще в течение 1 ч добавляли дополнительные порции 2-бром-N,N-диметилэтанамина (102 мг, 0,674 ммоль) и гидрида натрия (20 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 0,50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), и объединенные органический слои высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 193 мг белого твердого вещества. Это вещество очищали chromatography на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюция 0-50% (25% EtOH в EtOAc)/EtOAc), а затем 20% 2 M NH_3 в смеси MeOH и ДХМ, и надлежащие фракции собирали с получением 1H-циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (6 мг, 0,012 ммоль, выход 9,18%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,46 мин, $[MH]^+$=413.

Пример 105. N^5-(((+/-)-транс)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



DIPEA (0,276 мл, 1,578 ммоль) добавляли к суспензии 1-(3-фторбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,526 ммоль), 2-этоксициклопропанамина, соли HCl (106 мг, 1,052 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и HATU (300 мг, 0,789 ммоль) в ДМФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 90 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл). Этот слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате оранжевое масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 0-100% циклогексан/этилацетат. Было обнаружено, что фракции содержат примеси, поэтому фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное в результате оранжевое масло растворяли в смеси ДМСО/метанол (1:1). Затем этот раствор очищали MDAP (ТФУ) - фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт оставляли на 2 дня для высушивания в вакууме с получением N^5-(2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (200 мг, 0,516 ммоль, выход 98%) в виде светло-оранжевого твердого вещества в виде смеси диастереомеров, которую разделяли ахиральной ВЭЖХ:

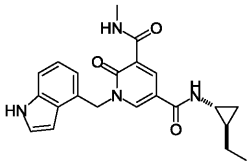
Образец растворяли в 9 мл ДМСО. 3000 мкл вводили на колонку CSH C18 150×30 мм, 5 мкм, используя перечисленные ниже условия хроматорафии: Растворитель A: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде, растворитель B: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле, скорость потока: 40 мл/мин. Градиент: как описано ниже.

Время/мин	% B	% A
0	20	80
3,5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

Фракционирование определяли на основании смешения сигнала диодной матрицы и масс-спектрометра: УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм. МС: Waters SQ, режим ионизации: чередование режима положительной/отрицательной ионизации электрораспылением, диапазон сканирования: от 100 до 1000 а.е.м., время сканирования: 0,5 с, запаздывание между сканированиями: 0,2 с. Поток и градиент обеспечивали с помощью двух насосов со сниженной скоростью пропускания через инжектор при вводе образца. Остаточный поток вводили на входе в колонку, так что общий поток оставался постоянным. Образцы собирали фракционированием во множественные сосуды, и подходящие фракции объединяли и высушивали, используя испаритель Biotage V10. В результате получили транс-диастереомер (пример 105) в виде белого твердого вещества (106 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=388,1.

Пример 106. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,077 ммоль) и HATU (35,1 мг, 0,092 ммоль) в ДМФ (500 мкл), перемешан-

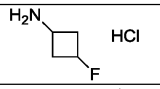
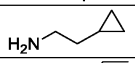
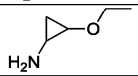
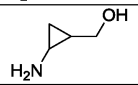
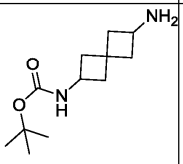
ному при кт, добавляли (+/-)-(транс)-2-этилциклопропанамина гидрохлорид (18,69 мг, 0,154 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и DIPEA (26,8 мкл, 0,154 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (0,5 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель выпаривали в вакууме с получением чистого продукта (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (15 мг, 0,036 ммоль, выход 47,2%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,93 мин, $[MH]^+$=393,2.

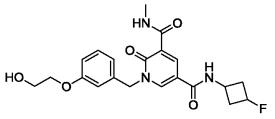
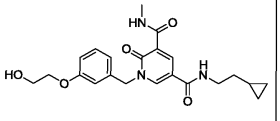
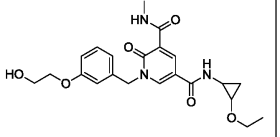
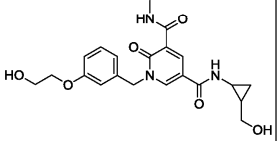
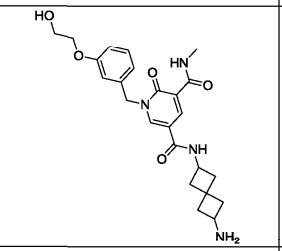
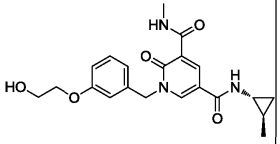
Примеры 107-112. Матричный синтез амидов 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К исходному раствору 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (337 мг, 0,97 ммоль) и HATU (374 мг) в ДМФ (5,5 мл) добавляли DIPEA (550 мкл). Раствор встряхивали и обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь диспергированию, и делили на аликвоты (0,55 мл), которые добавляли к предварительно приготовленным навескам серии аминов (как показано в таблице ниже). К реакционной смеси примера 107 добавляли дополнительное количество DIPEA (55 мкл) для компенсации соли HCl мономера амина. После 18 ч при кт образцы вводили в таком виде на колонку и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемых продуктов. Пример 111 растворяли в ДХМ (0,5 мл) и обрабатывали ТФУ (0,5 мл), и раствор оставляли стоять в закрытом крышкой флаконе при кт на 2 ч. Реакционную смесь выпаривали, и пример 111 растворяли в MeOH (0,5 мл). Раствор наносили на предварительно кондиционированный MeOH картридж 100 мг SCX-2, который затем промывали MeOH (1 мл), а затем 2 М раствором аммиака в MeOH (1 мл). Основные промывки выпаривали до сухого состояния с получением конечного соединения без защитной группы в виде свободного основания (как показано в таблице ниже). Пример 111 переочищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением требуемого продукта.

Мономеры.

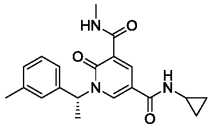
Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
107	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,014	-	0,120
108	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,010	-	0,114
109	рац-2-этоксициклопропанамин		101,15	0,012	-	0,114
110	рац-(2-аминоциклопропил)метанол		87,12	0,010	-	0,114
111	*трет*-бутил-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат		226,32	0,026	-	0,114
112	рац-(транс)-2-метилциклопропанамин		71,12	0,008	-	0,114

Примеры.

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	[MH]+	Rt (мин)
107	N5-(3-фторциклобутил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		18,7	45,0	418	0,74
108	N5-(2-циклопропилэтил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		19,5	47,4	414	0,82
109	рац-N5-(2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		17,3	40,5	430	0,74
110	рац-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		12,6	30,5	416	0,62
111	N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		5,9	13,1	455	0,47
112	рац-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		8,4	21,1	400	0,75

* Все ЖХМС проводили, используя способ с муравьиной кислотой в течение 2 мин.

Пример 113. (R*)-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1



рац-N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 88, 117 мг) растворяли в EtOH (3 мл) и очищали хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

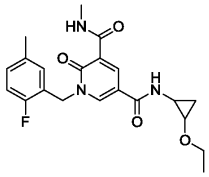
Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мкл (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak AD-H, № товарной партии ADH0CE-PC014). Колонку элюировали смесью 25% EtOH/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 117 мг рацемата растворяли в 3 мл EtOH. Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak AD-H, № товарной партии ADH12143-01). Колонку элюировали смесью 25% EtOH/гептан, скорость потока=30 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов: 3. Фракции с 10,5-13,5 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 15,5-24 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции для пика 1 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 1 в виде белого твердого вещества (51 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,96 мин, $[MH]^+$=354.

Пример 115. N^5-(2-Этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

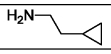
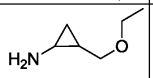
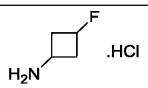
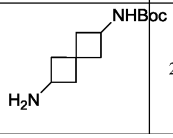


1-(4-Фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,628 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (263 мг, 0,691 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,219 мл, 1,257 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли 2-этоксициклопропанамин (47,7 мг, 0,471 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (100 мг, 0,249 ммоль, выход 52,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=402,2.

Примеры 116-118 и 130. Матричный синтез амидов 1-(2-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

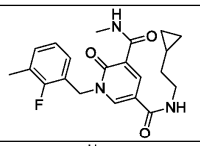
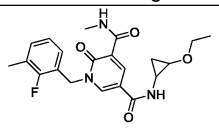
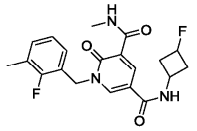
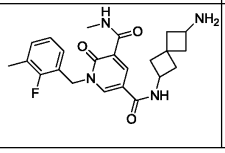
Мономеры.

Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
116	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,0102	-	0,120
117	2-(этоксиметил) циклопропанамин		101,15	0,0121	-	0,120
118	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,0107	-	0,085
130	*трет*-бутил-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат		226,32	0,0272	-	0,120

К исходному раствору 1-(2-фтор-3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (350 мг, 1,1 ммоль), растворенной в ДМФ (5,5 мл), добавляли HATU (502 мг, 2,13 ммоль) и DIPEA (570 мкл, 3,3 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком, чтобы помочь дисперсии, и добавляли дополнительное количество ДМФ (5,5 мл). Аликвоту (1,0 мл) этой смеси добавляли к соответствующему амину (0,12 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) во флаконе, который впоследствии герметично закрывали, обрабатывали ультразвуком и оставляли стоять при кт на 3 ч. Объем образцов уменьшали до 1 мл, затем вводили в систему в таком виде и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель удаляли с использованием тарельчатой сушилки с получением требуемых продуктов, как показано в таблице.

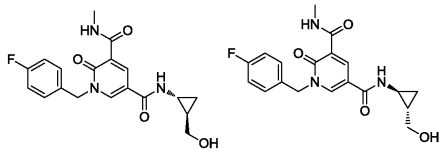
ДХМ (0,5 мл) и ТФУ (0,5 мл) добавляли к продукту, образованному из мономера амина, используемого для получения примера 130, и флакон закрывали крышкой и оставляли стоять при кт на 2 ч. Растворитель удаляли с использованием тарельчатой сушилки. Остаток повторно растворяли в MeOH (0,5 мл) и наносили на входе картриджа для ТФЭ SCX-2 (1 г, предварительно кондиционирован MeOH (1 мл)). Картридж элюировали дополнительным количеством MeOH (1 мл), а затем 2 M NH_3/MeOH (1 мл). Растворитель выпаривали из образца в потоке азота. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и наносили на картридж с аминопропилом (100 мг) (предварительно кондиционированный $CHCl_3$) и элюировали дополнительным количеством $CHCl_3$ (1 мл) и концентрировали с получением желаемого примера 130.

Примеры.

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	$[MH]^+$	Rt (мин)*
116	N5-(2-циклопропилэтил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		22,5	53	386	1,05
117	N5-(2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		26,6	50	402	0,96
118	1-(2-фтор-3-метилбензил)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		25,7	59	389	0,97
130	N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		3,4	6,0	346	0,90

Пример 119. 1-(4-Фторбензил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1.

Пример 120. 1-(4-Фторбензил)-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 2



1-(4-Фторбензил)-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 86, 145 мг) растворяли в EtOH (9 мл) и очищали хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). 20 мкл вводили на колонку (внутренний диаметр колонки 4,6 мм×25 см Chiralpak AD-H, № товарной партии ADH0CE-PC014), которую элюировали смесью 60% EtOH/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 145 мг рацемата растворяли в 9 мл EtOH при нагревании. Ввод: на колонку вводили 3 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak AD-H, № товарной партии ADH12143-01) и элюировали 60% EtOH/гептан, скорость потока=25 мл/мин, длина волны детектирования 215 нм, 4. Ref 550,100. Общее число вводов=3. Фракции с 14-19 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 22-31 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Объединенные фракции для пика 1 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (72 мг),

ВЭЖХ-УФ: RT около 11,0 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=374,1.

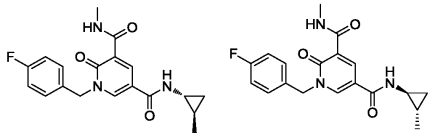
Объединенные фракции для пика 2 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (65 мг).

ВЭЖХ-УФ: RT около 19,0 мин, изомерная чистота 98,3% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,76 мин, $[MH]^+$=374,2.

Пример 121. 1-(4-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1.

Пример 122. 1-(4-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 2



(+/-)-1-(4-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 82, 90 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали хиральной хроматографией:

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мл образца (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralpak IC, № товарной партии OJH0CE-QL055) и элюировали 5% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 90 мг рацемата растворяли в 2 мл EtOH при нагревании. Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OJ-H, № товарной партии OJH10027-01). Колонку элюировали 5% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов=3. Фракции с 31-38 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 38-43 мин объединяли и маркировали как смешанные. Фракции с 43-54 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные смешанные фракции выпаривали в вакууме и обрабатывали повторно, используя описанный выше препаративный способ. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Объединенные фракции для пика 1 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (44 мг),

ВЭЖХ-УФ: RT около 30 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=358,2.

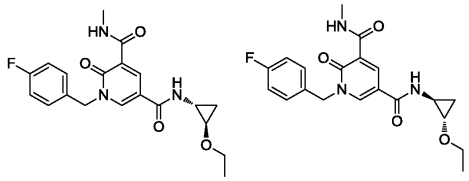
Объединенные фракции для пика 2 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (43 мг).

ВЭЖХ-УФ: RT около 40 мин, изомерная чистота 97% на основании площади пика ВЭЖХ@ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=358,1.

Пример 123. N^5-((1R*,2R*)-2-Этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1.

Пример 124. N^5-((1S*,2S*)-2-Этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1



N^5-(2-Этоксициклопропил)-1-(4-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 87, 98 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мл образца (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OJ-H, № товарной партии OJH0CE-QL055). Колонку элюировали смесью 40% EtOH/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 98 мг рацемата растворяли в 2 мл EtOH при нагревании. Ввод: На колонку вводили 2 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OJ-H, № товарной партии OJH10027-01). Колонку элюировали смесью 40% EtOH/гептан, скорость потока=30 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов=1. Фракции с 7,5-11 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 13,5-21 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Объединенные фракции для пика 1 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (45 мг), ВЭЖХ-УФ: RT около 7,5 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=388,2.

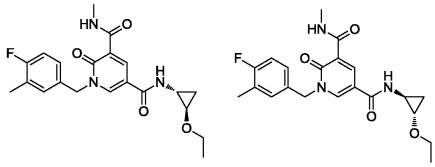
Объединенные фракции для пика 2 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (44 мг).

ВЭЖХ-УФ: RT около 13,5 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,92 мин, $[MH]^+$=358,1.

Пример 125. N^5-((1R*,2R*)-2-Этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 1.

Пример 126. N^5-((1S*,2S*)-2-Этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид - энантиомер 2



N^5-(2-Этоксициклопропил)-1-(4-фтор-3-метилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 98, 144 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мл образца (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OJ-H, № товарной партии OJH0CE-QL055). Колонку элюировали смесью 25% EtOH/гептан, скорость потока=1,0 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100.

Препаративный способ.

Приблизительно 144 мг рацемата растворяли в 2 мл EtOH при нагревании. Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OJ-H, № товарной партии OJH10027-01). Колонку элюировали смесью 25% EtOH/гептан, скорость потока=30 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов=2.

Фракции с 8-9,5 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 12-17 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Объединенные фракции для пика 1 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (56 мг),

ВЭЖХ-УФ: RT около 7,0 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,98 мин, $[MH]^+$=402,2.

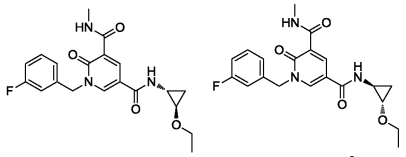
Объединенные фракции для пика 2 выпаривали в вакууме с получением чистого энантиомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (66 мг).

ВЭЖХ-УФ: RT около 11,5 мин, изомерная чистота более 99,5% на основании площади пика ВЭЖХ @ 215 нм.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,99 мин, $[MH]^+$=402,3.

Пример 127. N^5-((1R*,2R*)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 128. N^5-((1S*,2S*)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-N^5-((транс)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 105, ~100 мг) подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг диастереомера растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH0CE-QL055), элюируя смесью 20% EtOH/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 100 мг диастереомера растворяли в EtOH (1 мл) при нагревании. Ввод: 1 мл раствора образца вводили на колонку (30 мм×25 см, Chiralcel OJ-H № товарной партии OJH10027-01), элюируя смесью 20% EtOH/гептан, со скоростью 30 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 10-14 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 15,5-21 мин объединяли и маркировали как пик 2.

Пик 1. В результате получили отдельный энантиомер (пример 127) в виде белого твердого вещества

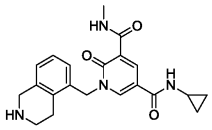
(40 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=388,2.

Пик 2. В результате получили отдельный энантиомер (пример 128) в виде белого твердого вещества (40 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=388,2.

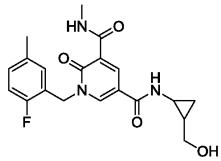
Пример 129. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



трет-Бутил-5-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (5 мг, 10,40 мкмоль) и ТФУ (0,1 мл, 1298 мкмоль) перемешивали при кт в ДХМ (0,4 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и наносили на картридж 500 мг SCX (предварительно кондиционированный MeOH) и элюировали MeOH (5 мл), а затем 2 M NH_3 в MeOH (5 мл). Аммиачные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (4 мг, 9,46 мкмоль, выход 91%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,42 мин, $[MH]^+$=381.

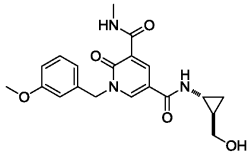
Пример 131. 1-(2-Фтор-5-метилбензил)-N^5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(2-Фтор-5-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 0,377 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл) и добавляли HATU (158 мг, 0,415 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,132 мл, 0,754 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (2-аминоциклопропил)метанол (332,8 мг, 0,377 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (90 мг, 0,232 ммоль, выход 61,6%), в виде оранжево-белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,81 мин, $[MH]^+$=388,2.

Пример 132. (+/-)-N^5-((транс)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



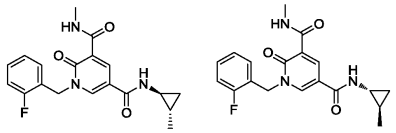
1-(3-Метоксибензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,632 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл) и добавляли HATU (264 мг, 0,696 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,221 мл, 1,265 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (2-аминоциклопропил)метанол (55,1 мг, 0,632 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (161 мг, 0,418 ммоль, выход 66,1%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=386,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.35 (ушир. q, J=4.5, 4.5, 4.5 Гц, 1H), 8.80 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.56 (ушир. d, J=4.2 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.82-6.92 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.48 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 2.82 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.71 (m, J=7.3, 3.4 Гц, 1H), 1.22 (dqd, J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4 Гц, 1H), 0.64-0.72 (m, 2H).

Пример 133. 1-(2-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 134. 1-(2-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-1-(2-Фторбензил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (например, пример 61, приблизительно 30 мг) подвергали хиральному разделению.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг рацемата растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл раствора образца вводили на колонку (внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak IA № товарной партии IA00CE-MC024), элюируя смесью 10% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, со скоростью 1 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм.

Препаративный способ.

Приблизительно 30 мг рацемата растворяли в EtOH (2 мл). Ввод: 0,5 мл раствора образца вводили на колонку (2×25 см, Chiralpak IA (5 мкм) № товарной партии IA00CJ-KF008), элюируя смесью 10% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), со скоростью 20 мл/мин, и анализировали при длине волны 215 нм. Фракции с 34-37 мин объединяли и маркировали как пик 1, фракции с 37-40 мин объединяли и маркировали как смешанные. Фракции с 40-50 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные смешанные фракции выпаривали в вакууме и обрабатывали повторно, используя описанный выше препаративный способ.

Пик 1. Из этого пика получили отдельный энантиомер (пример 133) в виде белого твердого вещества (11 мг).

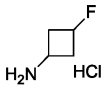
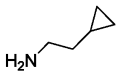
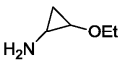
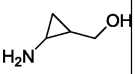
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=358,2.

Пик 2. Из этого пика получили отдельный энантиомер (пример 134) в виде белого твердого вещества (10 мг).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=358,2.

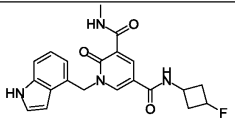
Примеры 135-138. Матричный синтез амидов 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

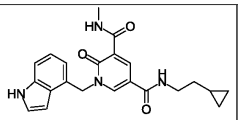
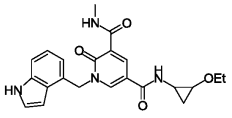
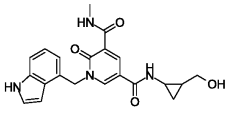
Мономеры.

Пример №	Название реагента	Структура	ММ	Масса реагента (г)	Объем реагента (мл)	ммоль
135	3-фторциклобутанамина гидрохлорид		125,57	0,015	-	0,120
136	2-циклопропилэтанамин		85,15	0,010	-	0,120
137	2-этоксициклопропанамин		101,15	0,012	-	0,120
138	(2-аминоциклопропил)метанол		87,12	0,010	-	0,120

Готовили исходный раствор 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (358 мг) в ДМФ (7,7 мл) вместе с HATU (502 мг) и DIPEA (0,57 мл), а затем закрывали крышкой и обрабатывали ультразвуком, после чего делили на аликвоты (0,7 мл) во флаконы, содержащие перечисленные мономеры аминов (0,12 ммоль). Их герметично закрывали и обрабатывали ультразвуком, затем оставляли стоять при кт на 18 ч. Затем образцы непосредственно вводили в систему и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель удаляли, используя тарельчатую сушилку, с получением требуемых продуктов, как указано в таблице примеров.

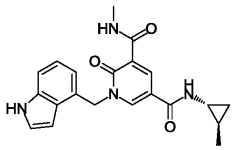
Примеры.

Пример №	Название	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	$[MH]^+$	Rt (мин)*
135	1-((1H-индол-4-ил)метил)-N5-(3-фторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		24	55	397	0,85

136	1-((1H-индол-4-ил)метил)-N5-(2-циклопропилэтил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		26	61	393	0,93
137	(+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, отдельный диастереомер с неизвестной относительной стереохимией		23	50	409	0,85
138	(+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		27	62	395	0,71

* Все ЖХМС проводили, используя 2 мин с муравьиной кислотой.

Пример 139. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

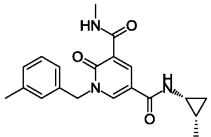


К раствору 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,304 ммоль, чистота 66 мас.%) и HATU (174 мг, 0,456 ммоль) в ДМФ (1,217 мл), перемешанному при кт, добавляли (транс)-2-метилциклопропанамин (43,3 мг, 0,609 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и DIPEA (106 мкл, 0,609 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (223 мг). Это твердое вещество наносили в смеси дихлорметан/метанол на картридж 10 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта (48 мг).

Было отмечено, что продукт осаждается на силикагеле, и колонку промывали 50% этанолом в этилацетате. Выделенные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением дополнительного количества продукта в виде желтого твердого вещества (91 мг). Этот образец растворяли в смеси MeOH/ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Растворитель объединяли с начальной фракцией продукта (48 мг) и выпаривали в вакууме с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (98 мг, 0,259 ммоль, выход 85%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=379,2.

Пример 140. (+/-)-N^3-Метил-1-(3-метилбензил)-N^5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

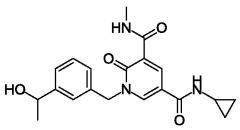


К раствору 1-(3-метилбензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (200,5 мг, 0,668 ммоль) и HATU (310 мг, 0,815 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 2-метилциклопропанамин (94,1 мг, 1,323 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Fluorochem) и DIPEA (0,233 мл, 1,335 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество HATU (129 мг, 0,339 ммоль) и DIPEA (0,117 мл, 0,668 ммоль), и перемешивание продолжали при кт в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота, затем доводили до 3 мл ДМСО. Эту смесь непосредственно очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции, соответствующие цис-диастереоизомеру, концентрировали в потоке азота, затем растворяли в смеси дихлорметан/метанол (4 мл, 1:1), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением продукта в виде кремового твердого вещества (±)-N^3-метил-1-(3-метилбензил)-N^5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (11,3 мг, 0,032 ммоль, выход 4,79%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,96 мин, $[MH]^+$=354,2.

Надлежащие фракции, соответствующие транс-диастереоизомеру, также объединяли и концентрировали в вакууме, затем растворяли в смеси дихлорметан/метанол (10 мл, 1:1), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (±)-N^3-метил-1-(3-метилбензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (172,6 мг, 0,488 ммоль, выход 73,1%).

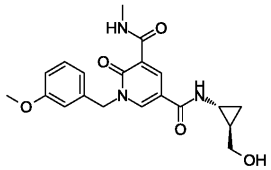
Пример 141. (+/-)-N^5-Циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропил-1-(3-формилбензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (183 мг, 0,518 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям раствор метилмагния бромида (3 М в диэтиловом эфире) (0,690 мл, 2,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили метанолом еще при -78°C. Раствор подогревали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (50 мл) и промывали водой (50 мл). В водном слое осталась некоторая часть нерастворимого твердого вещества. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (2×20 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого стекловидного вещества (1,376 г). Твердое вещество наносили в минимальном объеме дихлорметана на картридж SNAP (10 г) и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением светло-желтой смолы (145 мг). Образец растворяли в смеси MeOH:ДМСО (2 ч 1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH). Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта N^5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (62 мг, 0,156 ммоль, выход 30,1%) в виде желтого твердого вещества. Этот продукт объединяли со второй партией продукта, полученной аналогичным образом, путем совместной обработки ультразвуком в диэтиловом эфире и выпаривания в вакууме с получением N^5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (86,4 мг, 0,222 ммоль, выход 42,9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,69 мин, $[MH]^+$=370,2.

Пример 142. N^5-((1R,2R)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-N^5-((транс)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (161 мг, 0,418 ммоль, например, из примера 132) разделяли на два его энантиомера.

Аналитический способ.

Рацемат (примерно 0,5 мг) растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл), 20 мкл вводили на колонку (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak IA, № товарной партии IA00CE-KL030). Колонку элюировали смесью 50% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан, f=1,0 мл/мин, детектор длины волны 230 нм, 4. Ref 550,100.

Препаративный способ.

Рацемат (примерно 151 мг) растворяли в смеси ДХМ (2 мл) и EtOH (4 мл) при нагревании. Ввод: На колонку вводили 3 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak IA (5 мкм), № товарной партии IA11157-01). Колонку элюировали 50% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, детектор длины волны=215 нм, 4. Ref 550, 100. Общее число вводов: 2. Фракции с 18-23 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 26,5-36 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа. Конечные вещества выделяли из ДХМ и гептана с целью получения твердого вещества.

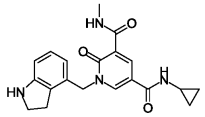
Пик 1, пример 142, был собран в виде белого твердого вещества. (46 мг, 0,119 ммоль, выход 28,6%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,75 мин, $[MH]^+$=386,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 9.35 (ушир. q, J=4.2 Гц, 1H), 8.80 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.56 (ушир. d, J=4.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.82-6.92 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.48 (t,

J=5.5 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31-3.43 (m, 2H), 2.82 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.69-2.75 (m, 1H), 1.22 (dqd, J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4 Гц, 1H), 0.63-0.72 (m, 2H).

Пример 143. N^5-Циклопропил-1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

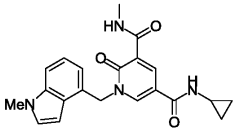


трет-Бутил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолин-1-карбоксилат (43 мг, 0,092 ммоль) и ТФУ (0,5 мл, 6,49 ммоль) перемешивали при кт в ДХМ в течение 30 мин (2 мл). Реакционную смесь концентрировали и наносили на картридж SCX (5 г, предварительно кондиционированный MeOH) и элюировали MeOH (20 мл), а затем 2 M NH_3 в MeOH (20 мл). Аммиачные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением N^5-циклопропил-1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (30 мг, 0,074 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,45 мин, $[MH]^+$=367,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 8.81 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.43 (d, J=2.7 Гц, 1H), 6.97 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.61 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.47 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (t, J=8.4 Гц, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (tt, J=7.3, 3.8 Гц, 1H), 0.74-0.81 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H).

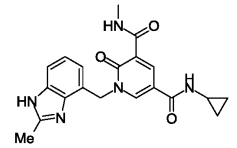
Пример 144. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((1-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (50 мг, 0,137 ммоль, например, пример 67) в ДМФ (900 мкл) добавляли карбонат калия (47,4 мг, 0,343 ммоль) и йодметан (17,16 мкл, 0,274 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию йодметана (8,58 мкл, 0,137 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 19 ч. Добавляли дополнительную порцию карбоната калия (114 мг, 0,823 ммоль) и йодметана (42,9 мкл, 0,686 ммоль). Реакцию продолжали еще в течение 24 ч, а затем концентрировали в вакууме и фильтровали через хлопковую вату, однако фильтр закупорился. Фильтр очищали метанолом, и промывки объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток повторно фильтровали через хлопковую вату во флакон емкостью 1 мл и разбавляли до 1 мл ДМСО. Раствор очищали MDAP (муравьиная кислота). Релевантные фракции высушивали в потоке азота с получением требуемого продукта N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((1-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (12,3 мг, 0,031 ммоль, выход 22,50%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,89 мин, $[MH]^+$=379,3.

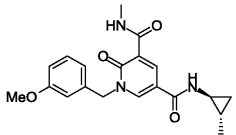
Пример 145. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



трет-Бутил-7-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (10 мг, 0,021 ммоль) растворяли в HCl в IPA (0,634 мкл, 0,021 ммоль) и оставляли для перемешивания при кт в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в метаноле и наносили на предварительно кондиционированную колонку SCX (1 г). Затем через колонку пропускали метанол (10 мл), а затем 2 M метанольный раствор аммиака. Фракции в метанольном растворе аммиака объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (3,7 мг, 9,75 мкмоль, выход 46,8%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,42 мин, $[MH]^+$=380,2.

Пример 146. 1-(3-Метоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

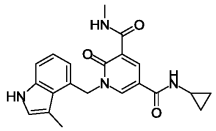


К раствору N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (187 мг, 0,548 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (151 мг, 1,095 ммоль) и 1-

(бромметил)-3-метоксибензол (165 мг, 0,821 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл), а затем добавляли EtOAc (30 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Затем объединенные органические вещества подвергали обратной экстракции водой (2×30 мл), а затем раствором хлорида натрия (2×20 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Это масло растворяли в ДХМ и добавляли на картридж силикагеля SNAP (25 г) и очищали флэш-хроматографией на SP4, элюируя градиентом 40 →100% EtOAc/циклогексан. Надлежащие чистые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла 1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (115 мг, 0,311 ммоль, выход 56,8%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=370,1.

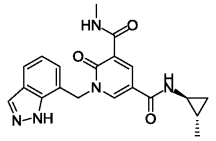
Пример 147. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((3-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((3-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60 мг, 0,113 ммоль) в смеси метанола (376 мкл) и ТГФ (751 мкл), перемешанному в атмосфере азота при кт, добавляли твердый карбонат цезия (147 мг, 0,451 ммоль) за один раз. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в смеси этилацетата (30 мл) и воды (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (38 мг). Образец растворяли в смеси MeOH:ДМСО (1 мл, 1:1) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((3-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (21 мг, 0,055 ммоль, выход 49,3%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=379,2.

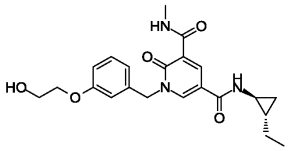
Пример 148. 1-((1H-Индазол-7-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-((1H-индазол-7-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (17 мг, 0,052 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (30 мг, 0,079 ммоль) с последующим добавлением (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорида (8 мг, 0,074 ммоль) и DIPEA (0,036 мл, 0,209 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 (с образованием желтого раствора) в течение 2,5 ч. Неочищенную реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. раствором LiCl. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. ЖХМС показала еще некоторое количество продукта в водном слое, поэтому его дополнительно экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением приблизительно 5629 мг неочищенного белого твердого вещества, загрязненного неорганическим веществом. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 10 г, элюируя смесью 0-100% этилацетат/циклогексан) с получением 1-((1H-индазол-7-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (17 мг, 0,040 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=380,0.

Пример 149. (+/-)-N^5-((транс)-2-Этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



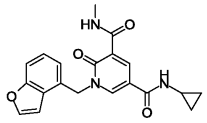
1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,433 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли HATU (181 мг, 0,476 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,076 мл, 0,433 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (транс)-2-этилциклопропанамина гидрохлорид (57,9 мг, 0,476 ммоль, имеется

в продаже, например, от компании Enamine), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на ночь.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между этилацетатом (20 мл) и раствором лимонной кислоты (20 мл). Этилацетатный слой отделяли и промывали раствором бикарбоната натрия (20 мл), а затем промывали водой (20 мл). Этилацетатный слой концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (152 мг, 0,368 ммоль, выход 85%), в виде белого твердого вещества. Затем это твердое вещество растворяли в метаноле и пропускали через предварительно подготовленный картридж 2 г аминопропила. Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением соединения, указанного в заголовке (101 мг, 0,244 ммоль, 56,4%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=414,2.

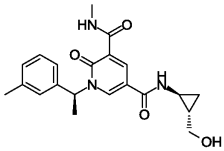
Пример 150. 1-(Бензофуран-4-илметил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (44 мг, 0,187 ммоль), 4-(бромметил)бензофуран (45 мг, 0,213 ммоль), карбонат калия (55 мг, 0,398 ммоль) и ДМФ (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Суспензию распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 300 мг в виде желтого масла. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением 20 мг в виде бесцветного масла. Это масло очищали MDAP (муравьиная кислота, объем ввода пробы 1 мл, 1:1 ДМСО:MeOH). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-(бензофуран-4-илметил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (13 мг, 0,032 ммоль, выход 17,12%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,87 мин, $[MH]^+$=366,1.

Пример 151. N^5-((транс)-2-(Гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1-((S*)-1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, смесь 1:1 диастереомеров при стереоцентрах cPr

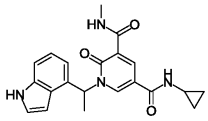


(S*)-5-(Метилкарбамоил)-6-оксо-1-(1-(метатолуил)этил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (147 мг, 0,468 ммоль), HATU (263 мг, 0,692 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,431 ммоль), (+/-)-((транс)-2-аминоциклопропил)метанол (85 мг, 0,976 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и ДМФ (2 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1 ч.

Добавляли дополнительное количество HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,431 ммоль) и (+/-)-((транс)-2-аминоциклопропил)метанола (79 мг, 0,907 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор концентрировали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 590 мг желтого масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 50 г, элюция смесью 0-50% ((25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1-((S*))-1-(метатолуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (204 мг, 0,468 ммоль, выход 100%) в виде смеси диастереоизомеров при стереоцентрах cPr и в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=384,2.

Пример 152. (+/-)-1-(1-(1H-Индол-4-ил)этил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

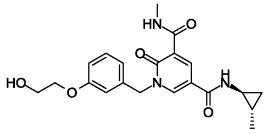


К раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(1-(1-тозил-1H-индол-4-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (40 мг, 0,075 ммоль) в смеси метанола (0,5 мл) и ТГФ (1 мл), перемешанному в атмосфере азота при кт, добавляли карбонат цезия (186 мг, 0,571 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Раствор распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×20 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением 50 мг в виде беловатого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/циклогексан). Надлежащие фракции концентрировали с по-

лучением 1-(1-(1H-индол-4-ил)этил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (27 мг, 0,064 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,85 мин, $[MH]^+$=379,2.

Пример 153. 1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



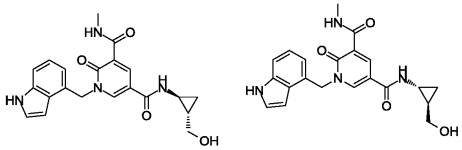
1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (80 мг, 0,231 ммоль) растворяли в ДМФ (2,5 мл) и добавляли HATU (97 мг, 0,254 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,081 мл, 0,462 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 5 мин, затем добавляли (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорид (27,3 мг, 0,254 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания на ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между этилацетатом (20 мл) и раствором лимонной кислоты (20 мл). Этилацетатный слой отделяли и промывали раствором бикарбоната натрия (20 мл), а затем промывали водой (20 мл). Этилацетатный слой концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (8 мг, 0,020 ммоль, выход 8,67%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,76 мин, $[MH]^+$=400,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ млн$^{-1}$ 8.81 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.52 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.84-7.00 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.03 (кажущийся t, J=4.6 Гц, 2H), 3.85 (кажущийся t, J=4.8 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.48 (dt, J=7.3, 3.6 Гц, 1H), 1.11 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.91-1.03 (m, 1H), 0.78 (ddd, J=9.2, 5.3, 4.2 Гц, 1H), 0.52-0.59 (m, 1H).

Пример 154. 1-((1H-Индол-4-ил)метил-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 155. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,304 ммоль) и HATU (174 мг, 0,456 ммоль) в ДМФ (1,217 мл), перемешанному при кт, добавляли (+/-)-((транс)-2-аминоциклопропил)метанол (53,0 мг, 0,609 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и DIPEA (106 мкл, 0,609 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (214 мг). Это масло наносили в смеси ДХМ/метанол на картридж 25 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 5-25% (80:20 ДХМ:метанол)/ДХМ. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром и снова выпаривали с получением чистого продукта 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (109 мг, 0,263 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества, которое очищали хиральной хроматографией.

Аналитический способ.

Рацемат (примерно 0,5 мг) растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл). На колонку вводили 20 мкл (колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см, Chiralpak AD-H, № товарной партии ADH0CE-PC014). Колонку элюировали смесью 50% EtOH/гептан, f=1,0 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Препаративный способ.

Рацемат (примерно 107 мг) растворяли в EtOH (1 мл). Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (колонка: 30 мм×25 см Chiralpak AD-H (5 мкм), № товарной партии ADH13231-01). Колонку элюировали смесью 50% EtOH/гептан, f=30 мл/мин, детектор длины волны 215 нм, 4. Ref 550,100. Сбор фракций: фракции с 17-26 мин объединяли и маркировали как пик 1, фракции с 34-50 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции выпаривали в вакууме, используя роторный испаритель, а затем переносили во взвешенную колбу для итогового анализа, как описано выше для аналитического способа.

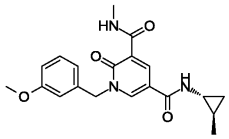
Энантиомер, элюирующий первым - 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (48 мг, 0,116 ммоль, выход 38,0%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,69 мин, $[MH]^+$=395,2.

Энантиомер, элюирующий вторым - 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (49 мг, 0,118 ммоль, выход 38,8%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,70 мин, $[MH]^+$=395,2.

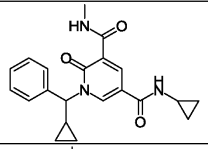
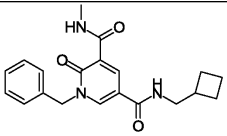
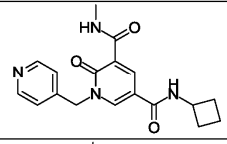
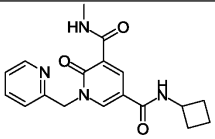
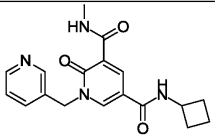
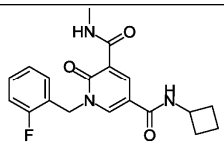
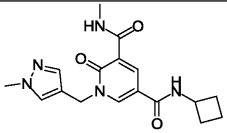
Пример 156. 1-(3-Метоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

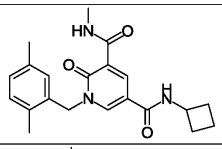
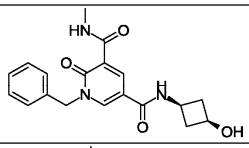
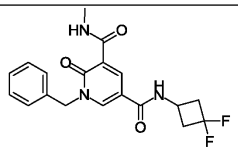
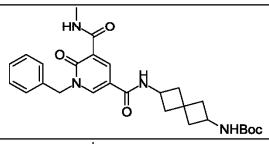
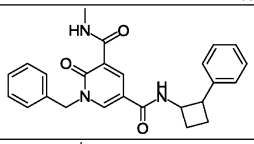
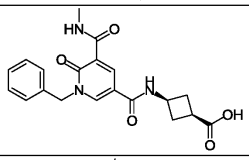
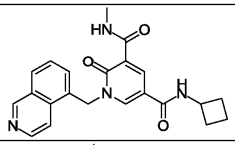
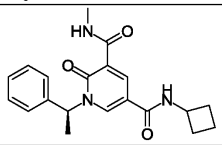


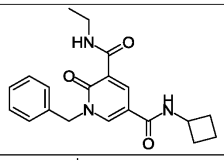
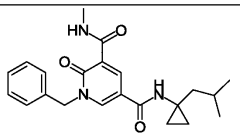
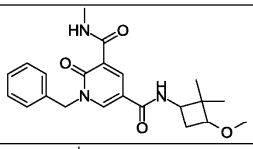
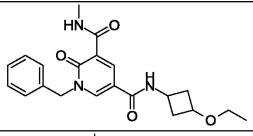
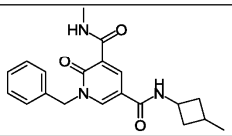
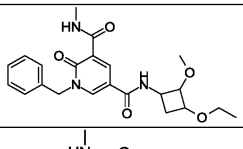
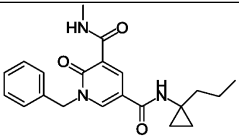
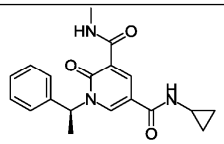
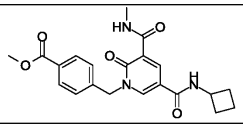
К раствору N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60 мг, 0,190 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли карбонат калия (52,6 мг, 0,380 ммоль) и 1-(бромметил)-3-метоксибензол (57,4 мг, 0,285 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), а затем добавляли EtOAc (20 мл). Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Затем объединенные органические вещества подвергали обратной экстракции водой (20 мл), а затем раствором хлорида натрия (2×20 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Это масло растворяли в ДХМ и добавляли на картридж силикагеля SNAP (10 г) и очищали флэш-хроматографией на SP4, элюируя градиентом 40 → 100% EtOAc/циклогексан. Надлежащие фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (58 мг). Образец растворяли в смеси ДХМ/MeOH и концентрировали в вакууме при 45°C (×3). Полученную в результате бесцветную смолу 1-(3-метоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (46 мг, 0,125 ммоль, выход 65,5%) подвергали повторному анализу. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,91 мин, $[MH]^+$=370,1.

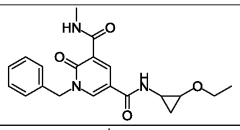
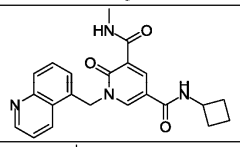
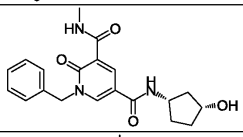
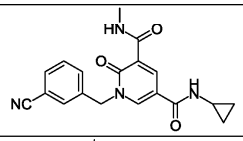
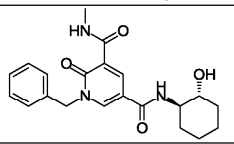
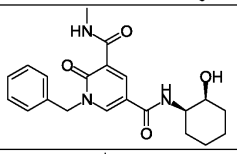
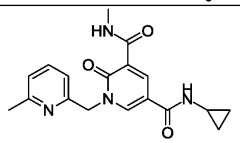
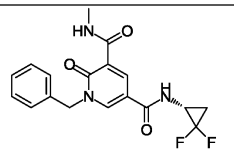
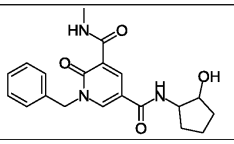
Примеры 157-268.

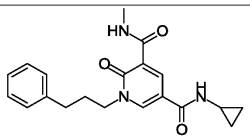
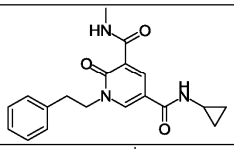
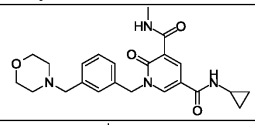
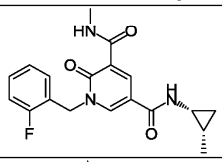
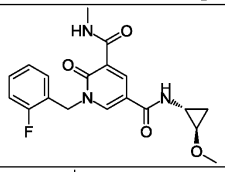
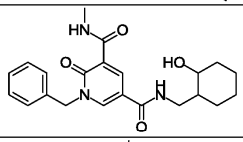
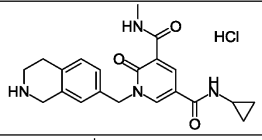
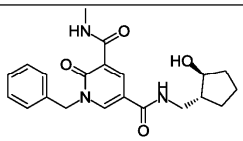
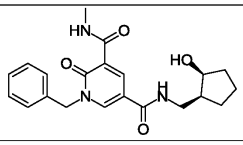
Примеры 157-268 были получены аналогично предшествующим примерам.

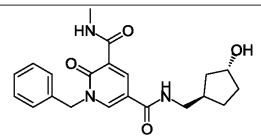
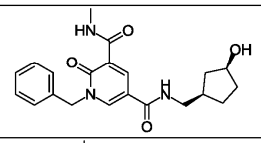
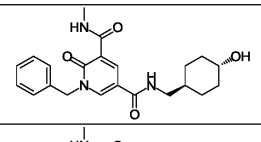
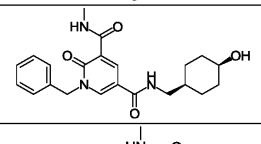
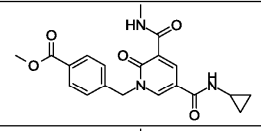
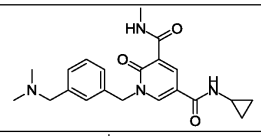
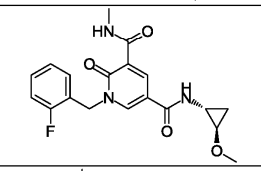
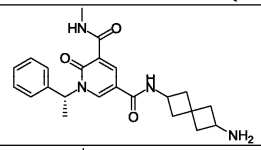
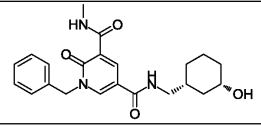
Пример №	Название	Структура	$[MH]^+$	Rt (мин) *
157	N5-циклопропил-1-(циклопропил(фенил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		366,1 (муравьиная кислота)	0,99
158	1-бензил-N5-(циклобутилметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,0 (муравьиная кислота)	1,01
159	N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		341,0 (муравьиная кислота)	0,46
160	N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		341,0 (муравьиная кислота)	0,71
161	N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		341,0 (муравьиная кислота)	0,51
162	N5-циклобутил-1-(2-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,0 (муравьиная кислота)	0,96
163	N5-циклобутил-N3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		344,0 (муравьиная кислота)	0,69

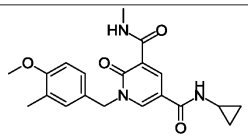
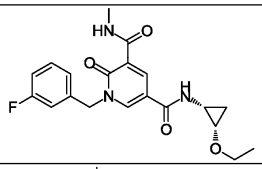
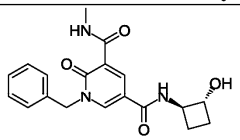
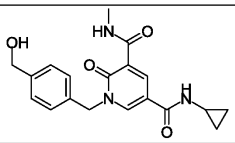
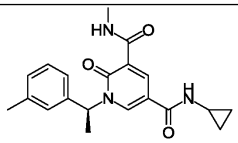
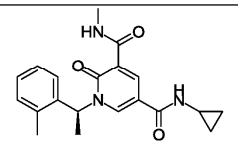
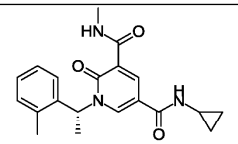
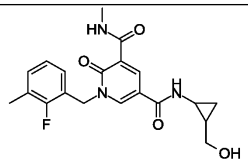
164	N5-циклобутил-1-(2,5-диметилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		368,0 (муравьиная кислота)	1,09
165	1-бензил-N5-((цис)-3-гидроксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		356,0 (муравьиная кислота)	0,73
166	1-бензил-N5-(3,3-дифторциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		376,0 (муравьиная кислота)	0,94
167	*трет*-бутил-(6-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат		495,2 (муравьиная кислота)	1,09
168	1-Бензил-N3-метил-2-оксо-N5-(2-фенилциклобутил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		416,1 (муравьиная кислота)	1,07
169	(цис)-3-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклобутанекарбоновая кислота		384,0 (муравьиная кислота)	0,78
170	N5-циклобутил-1-(изохинолин-5-илметил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		391,0 (муравьиная кислота)	0,55
171	(S)-N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,0 (муравьиная кислота)	0,98

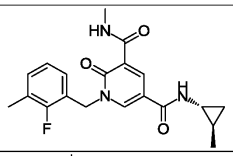
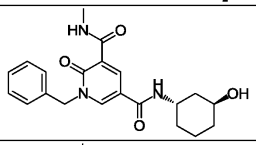
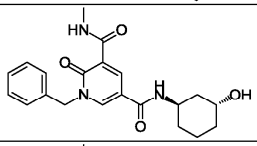
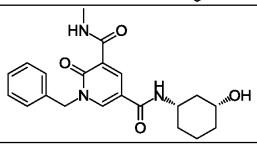
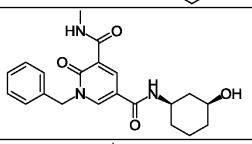
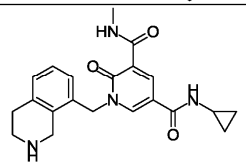
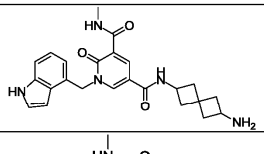
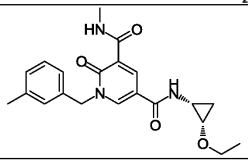
172	1-бензил-N5-циклобутил-N3-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,1 (муравьиная кислота)	0,99
173	1-Бензил-N5-(1-изобутилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		382,0 (муравьиная кислота)	1,09
174	1-Бензил-N5-(3-метокси-2,2-диметилциклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		398,1 (муравьиная кислота)	0,96
175	1-Бензил-N5-(3-этоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,1 (муравьиная кислота)	0,90
176	1-Бензил-N3-метил-N5-(3-метилциклобутил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,0 (муравьиная кислота)	1,00
177	1-Бензил-N5-(3-этокси-2-метоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		414,1 (муравьиная кислота)	0,90
178	1-Бензил-N3-метил-2-оксо-N5-(1-пропилциклопропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		368,1 (муравьиная кислота)	1,02
179	(S)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		340,0 (муравьиная кислота)	0,88
180	Метил-4-((5-(циклобутилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат		398,0 (муравьиная кислота)	0,90

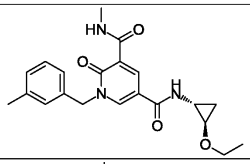
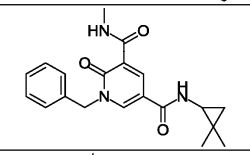
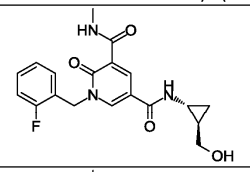
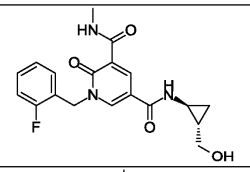
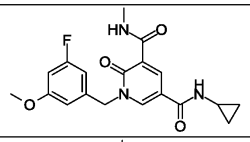
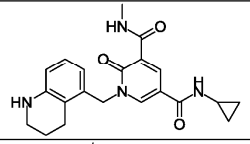
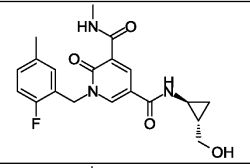
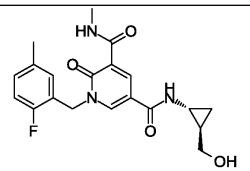
181	1-Бензил-N5-(2-этоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,2 (муравьиная кислота)	0,88
182	N5-циклобутил-N3-метил-2-оксо-1-(хинолин-5-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		391,2 (муравьиная кислота)	0,62
183	1-Бензил-N5-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,3 (муравьиная кислота)	0,77
184	1-(3-Цианобензил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		351,1 (муравьиная кислота)	0,76
185	(+/-)-1-Бензил-N5-((транс)-2-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,84
186	(+/-)-1-Бензил-N5-((цис)-2-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,86
187	N5-Циклопропил-N3-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		341,1 (муравьиная кислота)	0,55
188	(R*)-1-бензил-N5-(2,2-дифторциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		362,1 (муравьиная кислота)	0,88
189	(+/-)-1-Бензил-N5-(2-гидроксициклопентил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, отдельный диастереомер, неизвестная относительная стереохимия		370,3 (муравьиная кислота)	0,80

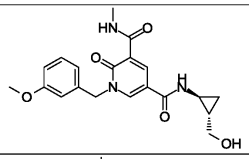
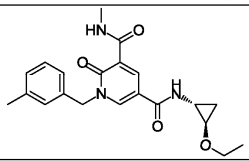
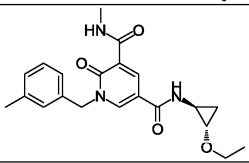
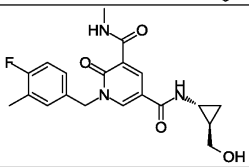
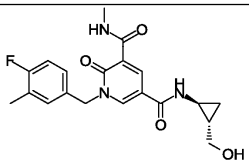
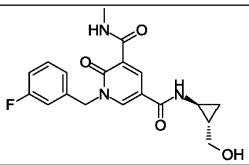
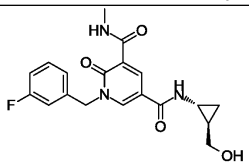
190	N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,1 (муравьиная кислота)	0,93
191	N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-phепэтил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		340,1 (муравьиная кислота)	0,87
59b	N5-циклопропил-N3-метил-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		425,3 (муравьиная кислота)	0,42
192	(+/-)-1-(2-Фторбензил)-N3-метил-N5-((цис)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,2 (муравьиная кислота)	0,89
193	(+/-)-1-(2-Фторбензил)-N5-((транс)-2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,2 (муравьиная кислота)	0,89
194	1-Бензил-N5-((2-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		398,3 (муравьиная кислота)	0,92
195	N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид		381,2 (муравьиная кислота)	0,42
196	(+/-)-1-Бензил-N5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,83
197	(+/-)-1-Бензил-N5-(((цис)-2-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,87

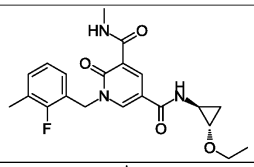
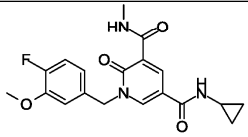
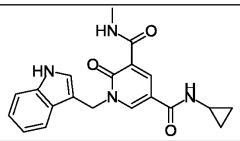
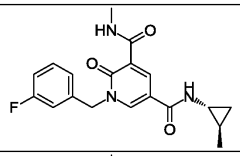
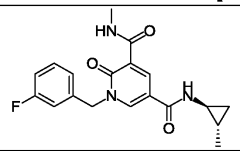
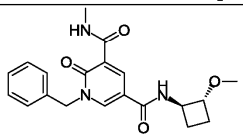
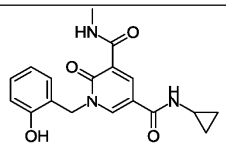
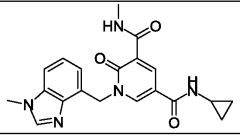
198	(+/-)-1-Бензил-N5-(((транс)-3-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,78
199	(+/-)-1-Бензил-N5-(((цис)-3-гидроксициклопентил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,81
200	1-Бензил-N5-(((транс)-4-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		398,4 (муравьиная кислота)	0,80
201	1-Бензил-N5-(((цис)-4-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		398,4 (муравьиная кислота)	0,82
202	Метил-4-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат		384,1 (муравьиная кислота)	0,81
203	N5-циклопропил-1-(3-((диметиламино)метил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		383,3 (высокий pH)	0,83
204	1-(2-Фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-метоксициклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,1 (муравьиная кислота)	0,83
205	(R)-N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-2-оксо-1-(1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		409,0 (муравьиная кислота)	0,58
206	(+/-)-1-Бензил-N5-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		398,2 (муравьиная кислота)	0,82

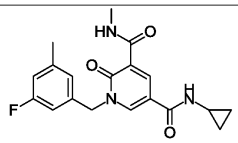
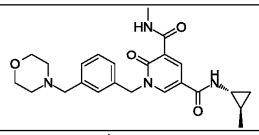
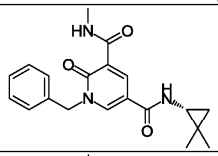
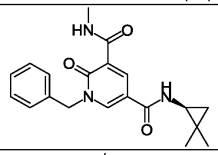
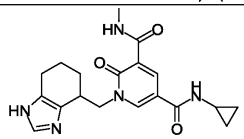
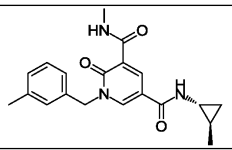
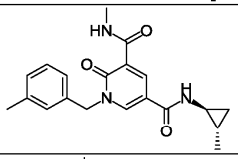
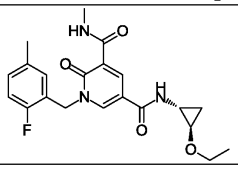
207	N5-циклопропил-1-(4-метокси-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,2 (муравьиная кислота)	0,92
208	(+/-)-N5-((цис)-2-этоксициклопропил)-1-(3-фторбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,2 (муравьиная кислота)	0,88
209	1-Бензил-N5-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		356,1 (муравьиная кислота)	0,76
210	N5-циклопропил-1-(4-(гидроксиметил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		356,2 (муравьиная кислота)	0,64
211	(S*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,95
212	(S*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(орто-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,94
213	(R*)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-(1-(орто-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,94
214	1-(2-Фтор-3-метилбензил)-N5-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,0 (муравьиная кислота)	1,03

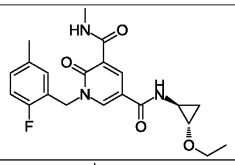
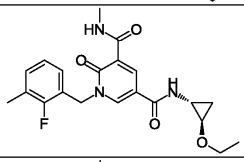
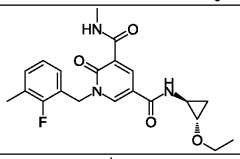
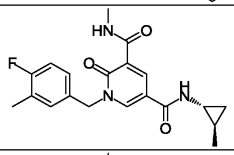
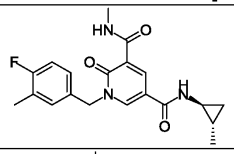
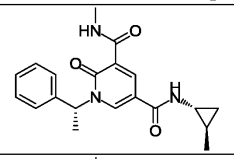
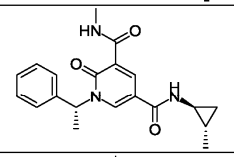
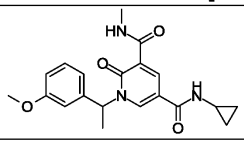
215	(+/-)-1-(2-Фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		371,9 (муравьиная кислота)	0,98
216	1-Бензил-N5-((1S*,3S*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,81
217	1-Бензил-N5-((1R*,3R*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,81
218	1-Бензил-N5-((1S*,3R*)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,80
219	1-Бензил-N5-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,80
220	N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		381,3 (муравьиная кислота)	0,44
221	1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N5-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		433,9 (муравьиная кислота)	0,54
222	(+/-)-N5-((цис)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,94

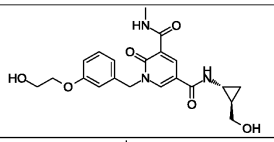
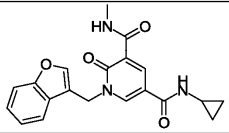
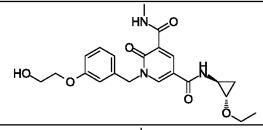
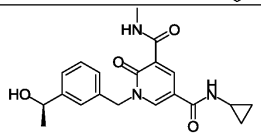
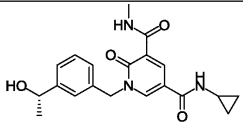
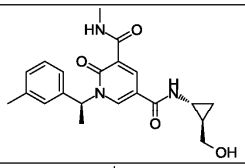
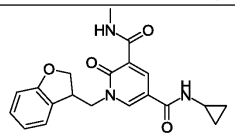
223	(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,3 (муравьиная кислота)	0,96
224	1-Бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,96
225	1-(2-Фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,2 (муравьиная кислота)	0,74
226	1-(2-Фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,2 (муравьиная кислота)	0,74
227	N5-циклопропил-1-(3-фтор-5-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,2 (муравьиная кислота)	0,88
228	N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		381,2 (муравьиная кислота)	0,58
229	1-(2-Фтор-5-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,2 (муравьиная кислота)	0,81
230	1-(2-Фтор-5-метилбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,2 (муравьиная кислота)	0,81

231	N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-1-(3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		386,2 (муравьиная кислота)	0,75
232	N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,2 (муравьиная кислота)	0,96
233	N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-N3-метил-1-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,2 (муравьиная кислота)	0,96
234	1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N5-((1R*,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,2 (муравьиная кислота)	0,83
235	1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		388,2 (муравьиная кислота)	0,83
236	1-(3-Фторбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,1 (муравьиная кислота)	0,75
237	1-(3-Фторбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,1 (муравьиная кислота)	0,74

238	(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		402,2 (муравьиная кислота)	0,97
239	N5-циклопропил-1-(4-фтор-3-метоксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		374,1 (муравьиная кислота)	0,85
240	1-((1H-Индол-3-ил)метил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		365,2 (муравьиная кислота)	0,83
241	1-(3-Фторбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,1 (муравьиная кислота)	0,92
242	1-(3-Фторбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,2 (муравьиная кислота)	0,92
243	(+/-)-1-Бензил-N5-((транс)-2-метоксициклобутил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,1 (муравьиная кислота)	0,76
244	N5-циклопропил-1-(2-гидроксибензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		342,2 (муравьиная кислота)	0,76
245	N5-циклопропил-N3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		380,3 (муравьиная кислота)	0,75

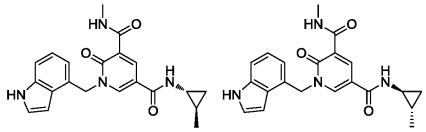
246	N5-циклопропил-1-(3-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		358,1 (муравьиная кислота)	0,92
247	(+/-)-N3-метил-N5-((транс)-2-метилциклопропил)-1-(3-(морфолинометил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		439,2 (муравьиная кислота)	0,48
248	(R*)-1-бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,1 (муравьиная кислота)	0,96
249	(S*)-1-бензил-N5-(2,2-диметилциклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,1 (муравьиная кислота)	0,96
250	(+/-)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1-((4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,2 (муравьиная кислота)	0,46
251	N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,98
252	N3-метил-1-(3-метилбензил)-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,98
253	N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		402,2 (муравьиная кислота)	0,96

254	N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-5-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		402,2 (муравьиная кислота)	0,96
255	N5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		402,2 (муравьиная кислота)	0,97
256	N5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		402,2 (муравьиная кислота)	0,97
257	1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		372,2 (муравьиная кислота)	1,00
258	1-(4-Фтор-3-метилбензил)-N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		372,2 (муравьиная кислота)	1,00
259	N3-метил-N5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,2 (муравьиная кислота)	0,97
260	N3-метил-N5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((R)-1-фенилэтил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		354,3 (муравьиная кислота)	0,96
261	N5-циклопропил-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,2 (муравьиная кислота)	0,89

262	(+/-)-1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		416,2 (муравьиная кислота)	0,62
263	1-(Бензофуран-3-илметил)-N5-циклопропил-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		366,1 (муравьиная кислота)	0,91
264	(+/-)-N5-((транс)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		430,3 (муравьиная кислота)	0,74
265	(R*)-N5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,2 (муравьиная кислота)	0,71
266	(S*)-N5-циклопропил-1-(3-(1-гидроксиэтил)бензил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		370,3 (муравьиная кислота)	0,71
267	N5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N3-метил-2-оксо-1-((S*)-1-(мета-толуил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, смесь 1:1 транс-диастереомеров при стереоцентрах cPr		384,2 (муравьиная кислота)	0,85
268	N5-циклопропил-1-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)метил)-N3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		368,2 (муравьиная кислота)	0,85

Пример 269. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 270. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,30 ммоль) и HATU (174 мг, 0,46 ммоль) в ДМФ (1,2 мл), перемешанному при кт, добавляли (+/-)-(транс)-2-метилциклопропанамин (43,3 мг, 0,61 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Enamine) и DIPEA (106 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь наливали на воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (223 мг). Это твердое вещество наносили в смеси дихлорметан/метанол на картридж 10 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 0-50% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением очищенного продукта (48 мг). Было отмечено, что продукт осаждается на силикагеле, и колонку промывали 50% этанолом в этилацетате. Выделенные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением дополнительного количества продукта, содержащего примеси, в виде желтого твердого вещества (91 мг). Этот образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Желаемые фракции объединяли с остатком предшествующей партии продукта и выпаривали в вакууме с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (98 мг, 0,26 ммоль, выход 85%).

Рацемат (98 мг) растворяли в EtOH (приблизительно 8-10 мл) при нагревании. Ввод: вводы по 0,7 мл выполняли вручную с помощью клапана Rheodyne на колонку (15% EtOH/гептан, скорость потока=42,5 мл/мин (давление: 94 бар), детектирование: Диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм, ширина полосы 100 нм), колонка Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм). Фракции с 18-20,5 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 22-26 мин объединяли и маркировали как

пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, затем растворяли в EtOH и переносили во взвешенные колбы, которые продували до сухого состояния в потоке газа азота.

Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 269 (34 мг, 0,09 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

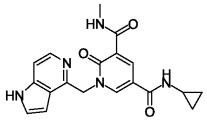
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=379,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 11.25 (ушир. s., 1H), 9.40-9.49 (m, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.56 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.52 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.06 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.83 (d, J=7.1 Гц, 1H), 6.50 (t, J=2.0 Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.84 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.43-2.49 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.84-0.93 (m, 1H), 0.70 (dt, J=8.9, 4.5 Гц, 1H), 0.40-0.48 (m, 1H).

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением примера 270 (37 мг, 0,10 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,86 мин, $[MH]^+$=379,2.

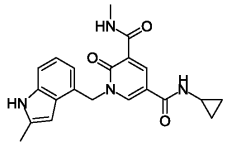
Пример 271. 1-((1H-Пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К суспензии N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (55 мг, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (2,3 мл) добавляли трифенилфосфин (184 мг, 0,70 ммоль), триэтиламин (0,068 мл, 0,49 ммоль) и DIAD (0,136 мл, 0,701 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 5 ч. Добавляли дополнительные порции трифенилфосфина (184 мг, 0,70 ммоль) и DIAD (0,136 мл, 0,70 ммоль). Через 21 ч реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (727 мг). Остаток в сухом состоянии вносили в метаноле на картридж 50 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 18-88% (80:20 ДХМ:2 М метанольный раствор аммиака)/ДХМ. Было достигнуто недостаточное разделение, и все фракции, содержащие продукт, снова объединяли и выпаривали в вакууме с получением прозрачного стекловидного вещества (41 мг). Образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Растворитель высушивали в потоке азота с получением 1-((1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (3,2 мг, 8,32 мкмоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,66 мин, $[MH]^+$=366,4.

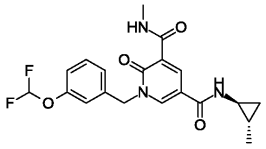
Пример 272. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору N^5-циклопропан-N^3-метил-1-((2-метил-1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (75 мг, 0,14 ммоль) в смеси метанола (469 мкл) и ТГФ (939 мкл), перемешанному в атмосфере азота при кт, добавляли твердый карбонат цезия (144 мг, 0,44 ммоль) за один раз. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 8 ч на таймере, затем охлаждали до кт. Смесь оставляли стоять на 10 ч, после чего нагревание возобновляли дополнительно на 6 ч. Добавляли дополнительную порцию карбоната цезия (92 мг, 0,28 ммоль), и смесь нагревали еще в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между водой (50 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (45 мг). Образец наносили в дихлорметане на картридж 10 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 13-63% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((2-метил-1H-индол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (38 мг, 0,10 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=379,2.

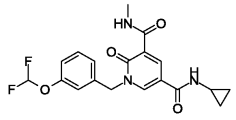
Пример 273. 1-(3-(Дифторметокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (55 мг, 0,22 ммоль), 1-(бромметил)-3-(дифторметокси)бензол (62.8 мг, 0.27 ммоль), карбонат калия (69 мг, 0,50 ммоль) и ДМФ (2 мл) перемешивали при 90°C. Через 1,5 ч суспензию распределяли между EtOAc (10 мл) и раствором LiCl (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл), промывали раствором хлорида натрия, высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (150 мг) в виде бесцветного масла. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 10-65% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2 дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (39 мг, 0,087 ммоль, выход 39,2%) в виде бесцветного масла. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением 1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (39 мг, 0,09 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=406,2.

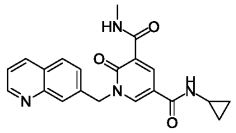
Пример 274. N^5-Циклопропил-1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (99 мг, 0,42 ммоль), 1-(бромметил)-3-(дифторметокси)бензол (120 мг, 0,51 ммоль), карбонат калия (110 мг, 0,80 ммоль) и ДМФ (4 мл) перемешивали при 90°C. Через 1 ч суспензию распределяли между EtOAc (10 мл) и раствором LiCl (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл), промывали раствором хлорида натрия, высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (200 мг) в виде кремового твердого вещества. Это масло очищали хроматографией на SiO_2 (картридж Biotage SNAP 25 г, элюируя смесью 10-65% ((25% EtOH в EtOAc)/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением 50 мг в виде белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали MDAP (муравьиная кислота). Надлежащие фракции концентрировали с получением N^5-циклопропил-1-(3-(дифторметокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (37 мг, 0,09 ммоль, выход 20%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,90 мин, $[MH]^+$=392,2.

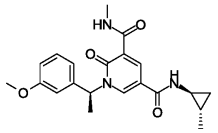
Пример 275. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(хинолин-7-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К перемешанному раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (40 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (94 мг, 0,68 ммоль) в ДМФ (850 мкл) в атмосфере азота при кт добавляли 7-(бромметил)хинолин (110 мг, 0,25 ммоль) в виде раствора в ДМФ (850 мкл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Затем реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор хлорида лития (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические вещества концентрировали с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла (64 мг). Образец наносили в смеси дихлорметан/метанол на картридж 10 г SNAP и очищали флэш-хроматографией Biotage SP4, элюируя смесью 10-50% 2 М метанольный раствор аммиака/ДХМ с получением желтого твердого вещества (25 мг). Образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (высокий pH). Релевантные фракции выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(хинолин-7-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (14 мг, 0,04 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,78 мин, $[MH]^+$=377,4.

Пример 276. 1-((S*)-1-(3-Метоксифенил)этил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

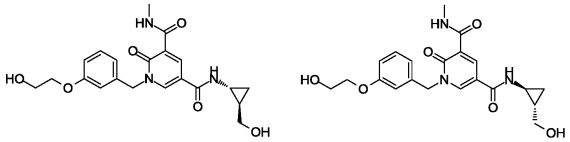


К раствору (S*)-1-(1-(3-метоксифенил)этил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (116 мг, 0,21 ммоль) и HATU (155 мг, 0,41 ммоль) в ДМФ (2,1 мл), перемешанному при кт, добавляли DIPEA (74 мкл, 0,424 ммоль) и (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорид (27 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорида (8 мг, 0,07 ммоль). Через 21 ч реакционную смесь наливали на насыщенный водный раствор LiCl и экстрагировали этилацетатом (1×15 мл, затем 2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали пропусканием через гидрофобную фритту и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (176 мг). Это масло наносили в дихлорметане на картридж 10 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 8-38% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением прозрачной смолы (86 мг). Этот образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) и очищали MDAP (муравьиная кислота). Растворитель высушивали в потоке азота, и остаток обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром и выпаривали в вакууме с получением 1-((S*)-1-(3-метоксифенил)этил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60 мг, 0,15 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,97 мин, $[MH]^+$=384,2.

Пример 277. 1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 278. 1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

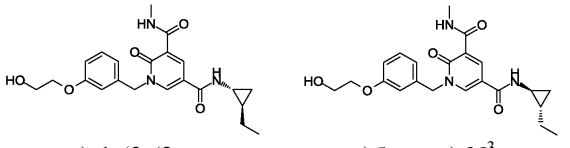


(+/-)-1-(3-(2-Гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (50 мг) подвергали хиральному разделению. Рацемат (50 мг) растворяли в EtOH (1 мл). Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (80% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=20 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100, колонка 30 мм×25 см Chiralpak AD-H (5 мкм), номер партии ADH12143-01). Общее число вводов=1. Фракции с 18-23 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 36-55 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем переносили в точно взвешенные колбы. Конечные соединения выделяли из ДХМ и гептана с целью получения твердого вещества.

Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 277 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1R*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (18 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,62 мин, $[MH]^+$=416. Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 278 1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (18 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,62 мин, $[MH]^+$=416.

Пример 279. N^5-((1R*,2R*)-2-Этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 280. N^5-((1S*,2S*)-2-Этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-N^5-(-2-Этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (102 мг) подвергали хиральному разделению. Рацемат (102 мг) растворяли в EtOH (приблизительно 10 мл) при нагревании. Ввод: вводы по 0,5 мл выполняли вручную с помощью клапана Rheodyne на колонку (80% EtOH/гептан, скорость потока=40 мл/мин, детектирование: диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм, ширина полосы 100 нм), колонка 30 мм×25 см Chiralpak AD-H (5 мкм). Фракции с 16,5-18 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 20,5-22,5 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем растворяли в EtOH (3×4 мл) и переносили во взвешенные флаконы. Растворитель удаляли в потоке азота с получением двух продуктов.

Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 279 N^5-((1R*,2R*)-2-этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбокса-

мида (40 мг, 40%).

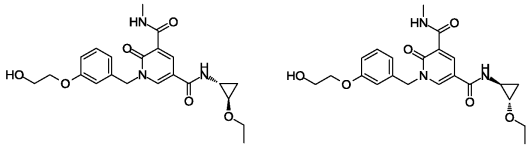
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=414.

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением примера 280 N^5-((1S*,2S*)-2-этилциклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (41 мг, 41%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,84 мин, $[MH]^+$=414.

Пример 281. N^5-((1R*,2R*)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 282. N^5-((1S*,2S*)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

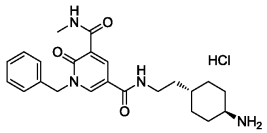


(+/-)-N^5-((транс)-2-Этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (126 мг) подвергали хиральному разделению. Рацемат (126 мг) растворяли в EtOH (приблизительно 10 мл) при нагревании. Ввод: вводы по 0,6 мл выполняли вручную с помощью клапана Rheodyne на колонку (80% EtOH/гептан, скорость потока=42,5 мл/мин, детектирование: диодная матрица УФ при 280 нм (ширина полосы 140 нм, стандарт 400 нм, ширина полосы 100 нм), колонка 30 мм×25 см Chiralpak AD-H (5 мкм). Фракции с 23-26 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 29-33 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем растворяли в EtOH (3×4 мл) и переносили во взвешенные флаконы. Растворитель удаляли в потоке азота с получением двух продуктов. Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 281 N^5-((1R*,2R*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (44 мг, 29%).

ЖХМС (2 мин муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=430. Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением примера 282 N^5-((1S*,2S*)-2-этоксициклопропил)-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (47 мг, 32%).

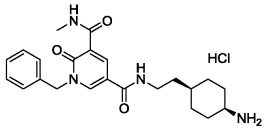
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=430.

Пример 283. N^5-(2-((транс)-4-Аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид



К суспензии трет-бутил-((транс)-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамата (75,5 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 1,5 мл, 6,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества N^5-(2-((транс)-4-аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорида (64,6 мг, 0,15 ммоль, выход 98%). ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,57 мин, m/z=411 для $[MH]^+$.

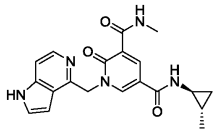
Пример 284. N^5-(2-((цис)-4-Аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид гидрохлорид



К суспензии трет-бутил-((цис)-4-(2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)этил)циклогексил)карбамата (70 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 1,5 мл, 6,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением N^5-(2-((цис)-4-аминоциклогексил)этил)-1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорида (66,4 мг, 0,15 ммоль, выход 108%) (содержащего приблизительно 0,5 экв. 1,4-диоксана).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,62 мин, m/z=411 для $[MH]^+$.

Пример 285. 1-((1H-Пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

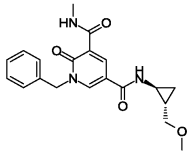


Раствор N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (36,5 мг, 0,07 ммоль) и гидроксида калия (8,9 мг, 0,16 ммоль) в смеси метанола (1 мл) и воды (0,25 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Летучие вещества выпаривали в вакууме, и остаток суспендировали в смеси воды (3 мл) и дихлорметана (3 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (3×3 мл). Водный слой разбавляли дополнительным количеством воды (приблизительно 10 мл) и повторно экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). К водному слою добавляли раствор хлорида натрия (приблизительно 2 мл), и его повторно экстрагировали этилацетатом (2×5 мл) и дихлорметаном (2×5 мл). Все органические фазы объединяли и фильтровали через картридж, оборудованный гидрофобной фриттой. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества 1-((1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (18,7 мг, 0,05 ммоль, выход 72%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=0,74 мин, m/z=380 для $[MH]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 11.63 (ушир. s., 1H), 9.32 (q, J=4.6 Гц, 1H), 8.83 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.57 (d, J=4.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.31 (d, J=5.9 Гц, 1H), 6.67 (d, J=2.9 Гц, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.77 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.49-2.57 (obs, 1H), 1.05 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.87-0.98 (m, 1H), 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Гц, 1H), 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Гц, 1H).

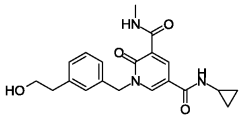
Пример 286. (±)-1-Бензил-N^5-((транс)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (189 мг, 0,41 ммоль), (±)-(транс)-2-(метоксиметил)циклопропанамин гидрохлорид (147 мг, 0,27 ммоль), DMAP (8 мг, 0,07 ммоль), триэтиламин (0,11 мл, 0,79 ммоль) и ТГФ (2.5 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 1 ч добавляли 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (187 мг, 0,40 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Суспензию распределяли между EtOAc (10 мл) и раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл), высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали с получением неочищенного продукта (560 мг) в виде желтого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на SiO_2 (Biotage SNAP 50 г, элюция 0-100% (25% этанол в этилацетате)/циклогексан). Желаемые фракции концентрировали с получением белого твердого вещества. Это вещество очищали MDAP (ТФУ). Надлежащие фракции концентрировали с получением (±)-1-бензил-N^5-((транс)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (54 мг, 0,13 ммоль, выход 49%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=370,2.

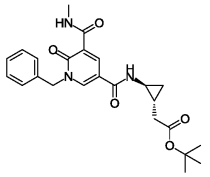
Пример 287. N^5-Циклопропил-1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (247 мг, 1,15 ммоль) добавляли к раствору N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (270 мг, 1,15 ммоль) и карбоната калия (317 мг, 2,30 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт на 2 ч. Реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли на ночь для перемешивания в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и разделяли между ДХМ и водой. Органический раствор концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж силикагеля 25 г SNAP и элюируя градиентом 0-10% EtOH/EtOAc с получением после концентрирования в вакууме N^5-циклопропил-1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (310 мг, 0,08 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,69 мин, $[MH]^+$=370.

Пример 288. (+/-)-трет-Бутил-2-((транс)-2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)ацетат



Смесь 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1033 мг, 2,219 ммоль) и триэтиламина (0,619 мл, 4,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали (+/-)-трет-бутил-2-((транс)-2-аминоциклопропил)ацетатом (380 мг, 2,22 ммоль) и DMAP (27,1 мг, 0,22 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C. Через 2 ч смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и насыщенным раствором $NaHCO_3$, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические вещества промывали раствором хлорида натрия, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. В результате очистки остатка флэш-хроматографией на Biotage SP4 на колонке 25 г силикагеля с элюцией 50% градиентом GLOBA1 (AcOEt в гексанах) и концентрирования надлежащих фракций получили продукт, все еще содержащий примеси. 53 мг очищали MDAP (муравьиная кислота) с получением трет-бутил-5-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)пентаноата (1 мг, 2,27 мкмоль, выход 0,1%. Остаточный продукт, содержащий примеси (243 мг), растворяли в ДМСО (3 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ, используя описанные ниже условия.

Препаративный способ ВЭЖХ.

Ввод: 3 мл.

Колонка: колонка CSH C18: 150×30 мм, 5 мкм.

Подвижная фаза: B: ацетонитрил; A: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака.

Время (мин)/% A: 0/80, 3/80, 3,5/69, 25/58, 32/58, 35/1, 41/1.

Температура: кт, скорость потока: 40 мл/мин.

Детектирование УФ/МС.

УФ-детектирование: суммированный сигнал длины волны от 210 до 350 нм.

МС: Waters QDA.

Режим ионизации: положительное электрораспыление.

Диапазон сканирования: от 120 до 800 а.е.м.

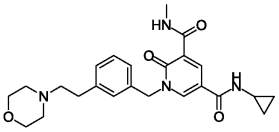
Время сканирования: 0,5 с.

Перерыв между сканированиями: 0,1 с.

Фракции объединяли и высушивали, используя испаритель Biotage V10, с получением (+/-)-трет-бутил-2-((транс)-2-(1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)ацетата (143 мг, 0,33 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества.

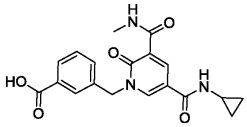
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=1,06 мин, $[MH]^+$=440,3.

Пример 289. N^5-Циклопропил-N^3-метил-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0.27 ммоль), морфолина (0,047 мл, 0,54 ммоль) и триэтиламина (0,152 мл, 1,09 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при кт в течение 45 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (231 мг, 1,09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. Затем реакционную смесь оставляли стоять на 9 дней. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (водный раствор, 40 мл), и смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические вещества пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Затем полученное в результате соединение очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и выпаривали с получением N^5-циклопропил-N^3-метил-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (30 мг, 0,07 ммоль, выход 25%) ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,44 мин, $[MH]^+$=439.

Пример 290. 3-((5-(Циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота

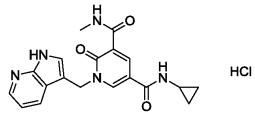


Раствор метил 3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ме-

тил)бензоата (62 мг, 0,16 ммоль) и гидроксида лития (9,4 мг, 0,39 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1,5 мл) и воды (0,25 мл) перемешивали при кт в атмосфере азота в течение 75 ч. Добавляли дополнительное количество тетрагидрофурана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) (поскольку растворитель испарился), и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Затем ее оставляли стоять на 16 ч, после чего перемешивали дополнительно в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью вода/ацетонитрил (5:1) до суммарного объема 2 мл и очищали MDAP (ввод 2×1 мл, муравьиная кислота). Требуемые фракции после обоих вводов выпаривали в потоке азота, остатки суспендировали в ацетонитриле (приблизительно 2×5 мл), объединяли, выпаривали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением белого твердого вещества 3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензойной кислоты (40,8 мг, 0,11 ммоль, выход 68%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,69 мин, m/z=370 для $[MH]^+$.

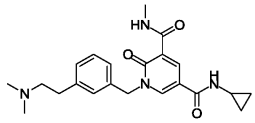
Пример 291. 1-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид



К суспензии трет-бутил-3-((5-(циклопропилкарбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (44 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (0,75 мл) добавляли хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 0,75 мл, 3,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16,75 ч. Реакционную смесь переносили в точно взвешенный флакон, используя смесь 1:1 дихлорметан/метанол (4 мл), концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением бежевого твердого вещества; 1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорида (38,5 мг, 0,10 ммоль, выход 101%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,57 мин, m/z=366 для $[MH]^+$.

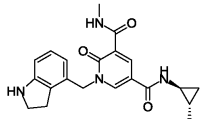
Пример 292. N^5-Циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (81 мг, 0,22 ммоль), диметиламина гидрохлорида (19,78 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,154 мл, 1,10 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при кт в течение 45 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (187 мг, 0,882 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (водный раствор, 40 мл), и смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические вещества пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Затем полученное в результате соединение очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и выпаривали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 10 г силикагеля SNAP и элюируя градиентом 0-40% EtOAc/циклогексан с получением после концентрирования в вакууме N^5-циклопропил-1-(3-(2-(диметиламино)этил)бензил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (10 мг, 0,03 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,45 мин, $[MH]^+$=397.

Пример 293. 1-(Индолин-4-илметил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

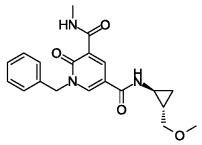


N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (300 мг, 1.204 ммоль), индолин-4-илметанол (269 мг, 1,81 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,995 мл, 3,79 ммоль) объединяли в толуоле (12,0 мл), и реакционную смесь нагревали во флаконе для микроволнового реактора емкостью 5 мл при 120°C. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, вносили в метанол и очищали ТФЭ, используя картридж с сульфоновой кислотой (SCX) и последовательно элюируя растворителями: метанолом, смесью 2 М аммиак/метанол. Надлежащие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (711 мг) в виде оранжевой/коричневой смолы. Остаток наносили в смеси дихлорметан/метанол на картридж 50 г SNAP и очищали флэш-хроматографией на Biotage SP4, элюируя смесью 15-75% (3:1 этилацетат:этанол)/циклогексан. Релевантные фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением 1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (284 мг, 0,64 ммоль, вы-

ход 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,85 мин, $[MH]^+$=381,3.

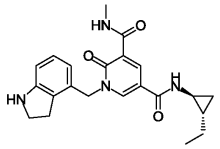
Пример 294. 1-Бензил-N^5-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Триэтиламин (0,228 мл, 1,64 ммоль) добавляли к суспензии 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (381 мг, 0,82 ммоль), (1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропанамина соли HCl (106 мг, 0,55 ммоль) и DMAP (16,66 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. раствором бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г Biotage SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан с последующим градиентом 0-20% метанол/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением 1-бензил-N^5-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (90 мг, 0,24 ммоль, выход 45%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

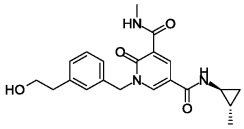
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=370,5.

Пример 295. (+/-)-N^5-((транс)-2-Этилциклопропил)-1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-трет-Бутил-4-((5-(((транс)-2-этилциклопропил)карбамоил)-3-(метилкарбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолине-1-карбоксилат (54 мг, 0,11 ммоль) растворяли в HCl (5-6 M в IPA, 2 мл, 11,00 ммоль) и оставляли для перемешивания при кт в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в MeOH и наносили на предварительно кондиционированную колонку SCX (1 г). Затем через колонку пропускали MeOH, а затем метанольный раствор аммиака. Фракции в метанольном растворе аммиака объединяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученное в результате твердое вещество очищали MDAP (высокий pH) с получением после удаления растворителя (+/-)-N^5-((транс)-2-этилциклопропил)-1-(индолин-4-илметил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (7 мг, 0,02 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,61 мин, $[MH]^+$=395.

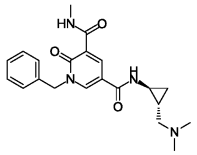
Пример 296. 1-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (173 мг, 0,80 ммоль) добавляли к суспензии N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (200 мг, 0,80 ммоль) и карбоната калия (222 мг, 1,61 ммоль) в ДМФ (6 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при кт в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разделяли между EtOAc и водой. Органический раствор концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 25 г силикагеля SNAP, элюируя градиентом 30-100% EtOAc/циклогексан. Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (165 мг, 0,43 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=384.

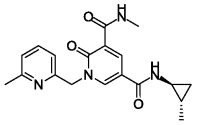
Пример 297. 1-Бензил-N^5-((1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(1R,2S)-2-((Диметиламино)метил)циклопропанамин, гидрохлорид (95 мг, 0,22 ммоль, 35% мас./мас.) добавляли к раствору 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (113 мг, 0,24 ммоль), триэтиламина (0,092 мл, 0,66 ммоль) и DMAP (6,74 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 50 г силикагеля Biotage SNAP и элюируя градиентом 0-100% (25% этанол в этилацетате)/циклогексан, чтобы удалить основную примесь исходного вещества, с последующим градиентом 0-100% (20% метанольный раствор аммиака в ДХМ)/циклогексан. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали, и масло растворяли в смеси 1:1 ДМСО:метанол и очищали MDAP (муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, и продукт оставляли на ночь для высушивания в потоке азота с получением 1-бензил-N^5-((1S,2R)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (2,2 мг, 5,75 мкмоль, выход 3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,52 мин, $[MH]^+$=383,5.

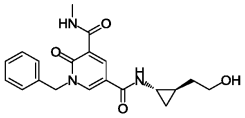
Пример 298. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (42,8 мг, 0,17 ммоль), (6-метилпиридин-2-ил)метанола (26,9 мг, 0,22 ммоль имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила (0,090 мл, 0,34 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI) в толуоле (1 мл) в герметичном флаконе нагревали при 100°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе. Летучие вещества выпаривали из смеси в потоке азота, и остаток повторно растворяли в смеси 3:1 метанол/ДМСО (2 мл) и очищали MDAP (ввод 2×1 мл, муравьиная кислота). Необходимые фракции после обоих вводов объединяли, выпаривали и высушивали в вакууме с получением темно-коричневого маслянистого остатка. Этот остаток повторно растворяли в смеси 3:1 метанол/ДМСО (1 мл) и дополнительно очищали MDAP (ввод 1×1 мл, муравьиная кислота). Необходимые фракции объединяли, выпаривали и высушивали в вакууме с получением светло-желтого стекловидного вещества N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (42,2 мг, 0,12 ммоль, выход 69%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,63 мин, m/z=355 для $[MH]^+$.

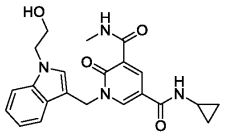
Пример 299. (+/-)-1-Бензил-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-2-((транс)-2-(1-Бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)уксусную кислоту (100 мг, 0,26 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл) и добавляли Et_3N (0,073 мл, 0,52 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли изобутилхлорформиат (0,041 мл, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали в ледяной бане и добавляли $NaBH_4$ (19,74 мг, 0,52 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (20 мг), и смесь перемешивали еще в течение 1 ч при 0°C. Смесь гасили добавлением нас. раствора NH_4Cl (водный раствор, 10 мл), затем экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали, и неочищенный продукт растворяли в ДХМ и наносили на колонку 10 г силикагеля и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-25% EtOH/EtOAc. Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением (+/-)-1-бензил-N^5-(-2-((транс)-2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (2,2 мг, 5,96 мкмоль, выход 2%).

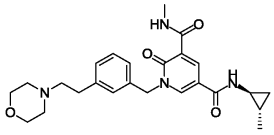
ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=370.

Пример 300. N^5-Циклопропил-1-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-3-ил)метил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



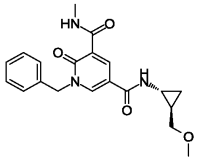
К раствору 1-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индол-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (34 мг, 0,07 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (TBAF) (1 М в ТГФ, 0,13 мл, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали в потоке азота с получением зеленого/коричневого масла, которое растворяли в дихлорметане (2 мл), наносили на картридж 10 г силикагеля SNAP и очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-10% этанола в этилацетате. Необходимые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, после чего растворяли в смеси 1:1 дихлорметан/метанол (10 мл), переносили в точно взвешенный флакон, концентрировали в потоке азота и высушивали в вакууме с получением кремового твердого вещества N^5-циклопропил-1-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-3-ил)метил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (12,1 мг, 0,03 ммоль, выход 46%). ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,79 мин, m/z=409 для $[MH]^+$.

Пример 301. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(3-(2-оксоэтил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,39 ммоль), морфолина (0,069 мл, 0,79 ммоль) и триэтиламина (0,219 мл, 1,57 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при кт в течение 45 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (333 мг, 1,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (водный раствор, 40 мл), и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические вещества пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Затем полученное в результате соединение очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и выпаривали. Это твердое вещество растворяли в MeOH и пропускали через предварительно подготовленную колонку с аминопропилом (1 г). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (31 мг, 0,07 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,51 мин, $[MH]^+$=453.

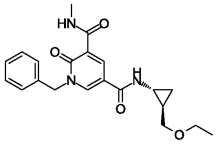
Пример 302. 1-Бензил-N^5-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (135 мг, 0,29 ммоль), (1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропанамин, гидрохлорид (76 мг, 0,28 ммоль), DMAP (3,54 мг, 0,03 ммоль), триэтиламин (0,121 мл, 0,87 ммоль) и ТГФ (3 мл) перемешивали при кт в атмосфере N_2. После перемешивания в течение ночи эту смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (320 мг). Этот продукт очищали хроматографией на SiO_2 (Biotage SNAP 50 г, элюция 0-50% (25% этанол в этилацетате)/этилацетат). Желаемые фракции концентрировали с получением 1-бензил-N^5-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (39 мг, 0,10 ммоль, выход 33%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=370,5.

Пример 303. 1-Бензил-N^5-((1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

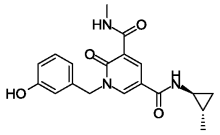


Триэтиламин (0,116 мл, 0,83 ммоль) добавляли к раствору, содержащему 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (214 мг, 0,46 ммоль), (1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропанамин, соль HCl (160 мг, 0,42 ммоль) и DMAP (12,73 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Затем реакционную смесь

разбавляли нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 25 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме. Продукт оставляли на ночь для высушивания в вакууме с получением 1-бензил-N^5-((1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (31,3 мг, 0,08 ммоль, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

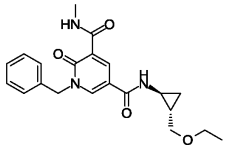
ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=384,5.

Пример 304. 1-(3-Гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-(3-Метоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (520 мг, 1,41 ммоль) в ДХМ (6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N_2, добавляли по каплям BBr_3 (2,82 мл, 2,82 ммоль, 1 М в ДХМ) и оставляли для перемешивания в атмосфере N_2 при кт в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь растворяли в MeOH, наносили на силикагель и очищали флэш-хроматографией на Biotage Isolera, используя картридж 50 г силикагеля SNAP и элюируя градиентом 20-100% EtOAc/циклогексан с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (75 мг, 0,21 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,77 мин, $[MH]^+$=356.

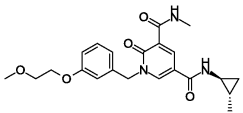
Пример 305. 1-Бензил-N^5-((1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Триэтиламин (0,020 мл, 0,146 ммоль) добавляли к раствору 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (37,4 мг, 0,08 ммоль), (1R,2R)-2-(этоксиметил)циклопропанамина соли гидрохлорид (21 мг, 0,07 ммоль) и DMAP (2,2 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли нас. раствором бикарбоната натрия (15 мл), и органический слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией, используя колонку 10 г силикагеля Biotage SNAP и градиент 0-100% этилацетат/циклогексан. Продукт оставляли на 4 ч для высушивания в вакууме с получением 1-бензил-N^5-((1S,2S)-2-(этоксиметил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (1,8 мг, 4,69 мкмоль, выход 6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=384,2.

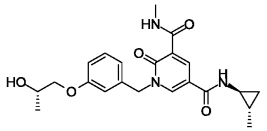
Пример 306. 1-(3-(2-Метоксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь 1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (55,8 мг, 0,16 ммоль), 2-метоксиэтанола (0,025 мл, 0,31 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила (0,082 мл, 0,31 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI) в толуоле (1,0 мл) в герметичном флаконе нагревали при 100°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Растворитель выпаривали из реакционной смеси в потоке азота. Коричневый маслянистый остаток повторно растворяли в метаноле (2 мл) и дополнительно очищали MDAP (ввод 2×1 мл, муравьиная кислота). Желаемые фракции после обоих вводов объединяли и выпаривали в вакууме с получением светло-желтого липкого твердого вещества 1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (62,2 мг, 0,15 ммоль, выход 96%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,89 мин, m/z=414 для $[MH]^+$.

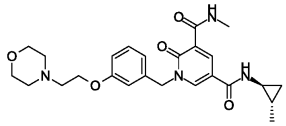
Пример 307. 1-(3-((S)-2-Гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору (S)-1-(3-(2-гидроксипропокси)бензил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (102 мг, 0,28 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (161 мг, 0,43 ммоль) с последующим добавлением (1S,2S)-2-метилциклопропанамина гидрохлорида (61 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,247 мл, 1,415 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 (образовался желтый раствор) в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали MDAP (муравьиная кислота). Фракции, содержащие желаемый продукт, распределяли между нас. раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Органический слой экстрагировали (2×20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-((S)-2-гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (71 мг, 0,16 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, $[MH]^+$=414,3.

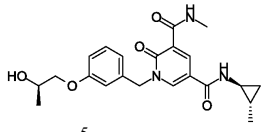
Пример 308. N^3-Метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтокси)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь 1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (45,6 мг, 0,13 ммоль), 2-морфолиноэтанола (31,0 мкл, 0,26 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Acros) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила (67,3 мкл, 0,26 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI) в толуоле (1,0 мл) в герметично закрытом флаконе нагревали при 100°C в течение в общей сложности 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь выпаривали в потоке азота для удаления растворителя, и остаток повторно растворяли в метаноле (1 мл) и очищали MDAP (ввод 1×1 мл, высокий pH). Необходимую фракцию, содержащую растворитель, выпаривали в потоке азота с получением кремового твердого вещества N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-(3-(2-морфолиноэтокси)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (41,6 мг, 0,09 ммоль, выход 69%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,51 мин, m/z=469 для $[MH]^+$.

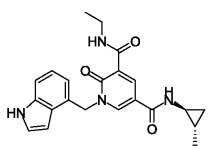
Пример 309. 1-(3-((R)-2-Гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Смесь 1-(3-гидроксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (43,6 мг, 0,12 ммоль), (R)-2-метилоксирана (43,0 мкл, 0,61 ммоль; имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar), триэтиламина (34,2 мкл, 0,25 ммоль) и ДМФ (1 мл) в герметично закрытом флаконе нагревали при 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Добавляли дополнительное количество (R)-2-метилоксирана (43,0 мкл, 0,61 ммоль) и триэтиламина (34,2 мкл, 0,25 ммоль), флакон снова герметично закрывали, и смесь нагревали при 150°C в течение следующих 2 ч. Смесь концентрировали в потоке азота до объема приблизительно 0,3 мл, разбавляли до 1 мл метанолом и непосредственно очищали MDAP (ввод 1×1 мл, муравьиная кислота). Необходимую фракцию, содержащую растворитель, выпаривали в потоке азота с получением кремового твердого вещества 1-(3-((R)-2-гидроксипропокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (29,4 мг, 0,07 ммоль, выход 58,0%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,82 мин, m/z=414 для $[MH]^+$.

Пример 310. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (50 мг, 0,08 ммоль), NaOH (6,44 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высуши-

вали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-5% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (30 мг, 0,07 ммоль, выход 85%) в виде желтого твердого вещества.

Отдельно раствор (+/-)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-((1-тозил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (100 мг, 0,16 ммоль), NaOH (12,88 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-5% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (70 мг, 0,15 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

Две партии продукта объединяли и подвергали препаративной ВЭЖХ, следуя описанным ниже условиям.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Подвижная фаза A: 10 мМ бикарбонат аммония (водный раствор).

Подвижная фаза B: ацетонитрил.

Колонка: Kromosil, наполнитель C18 (250×25 мм).

Способ T/% B=0/50, 11/50,11.5/100, 18/100,18.5/50,22/50.

Скорость потока: 20 мл/мин.

Растворители: ACN + вода + ТГФ.

Температура: температура окружающей среды.

После препаративной очистки фракцию соединения лиофилизировали с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^3-этил-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (35 мг, 0,09 ммоль, выход 41%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (4,5 мин RND-FA-4.5-MIN): Rt=1,97 мин, $[MH]^+$=393,2.

Условия ЖХМС: RND-FA-4.5-MIN.

Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

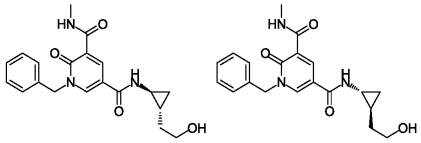
Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин) /% B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

Пример 311. 1-Бензил-N^5-((1S*,2R*)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 312. 1-Бензил-N^5-((1R*,2S*)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Рацемат (+/-)-1-бензил-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (31 мг) растворяли в EtOH (2 мл) при нагревании. Ввод: на колонку вводили 2 мл (30% EtOH/гептан, скорость потока=30 мл/мин), детектирование: длина волны УФ, 215 нм, 4. Ref 550, 100), колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OJ-H (5 мкм) № товарной партии OJH10027-01. Фракции с 10,5-13 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 17-21 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, затем переносили в точно взвешенные колбы.

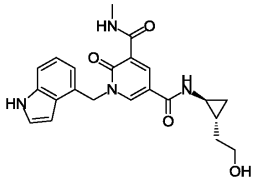
Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением примера 311 (12 мг).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=370,3.

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением примера 312 (13 мг).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,83 мин, $[MH]^+$=370,3.

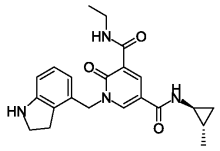
Пример 313. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((1S,2R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (203 мг, 0,39 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и

добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 0,777 мл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем распределяли между EtOAc и раствором хлорида натрия (25 мл каждый). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (25 мл), и объединенные органические вещества высушивали Na_2SO_4, фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Неочищенный продукт наносили на картридж 10 г ULTRA SNAP в минимальном количестве ДХМ и очищали флэш-хроматографией, элюируя 10-50% (3:1 EtOAc:EtOH) в ДХМ. Надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (148 мг, 0,34 ммоль, выход 89%) в виде кремового твердого вещества. ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,79 мин, $[MH]^+$=409,4.

Пример 314. (+/-)-N^3-Этил-1-(индолин-4-илметил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К раствору (+/-)-трет-бутил-4-((3-(этилкарбамоил)-5-(((транс)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)индолине-1-карбоксилата (400 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при 0°C добавляли ТФУ (1,396 мл, 18,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением желаемого продукта, который все еще содержал примеси. Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, следуя описанным ниже условиям.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Подвижная фаза A: 10 мМ ацетат аммония (водный раствор, pH 9).

Подвижная фаза B: ацетонитрил.

Колонка: Xselect CSH C18 (150×19 мм), 5 мкм.

Способ T/% B=0/35, 9.5/35, 10/100, 13/100, 13.5/35,16/35.

Скорость потока: 18 мл/мин.

Растворители: ACN + вода + ТГФ.

Температура: температура окружающей среды.

После препаративной очистки соединение лиофилизировали и разбавляли ДХМ (100 мл), промывали водой, а затем органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта. Соединение растирали с н-пентаном и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением (+/-)-N^3-этил-1-(индолин-4-илметил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (30 мг, 0,07 ммоль, выход 28%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС (4,5 мин RND-FA-4.5-MIN): Rt=1,43 мин, $[MH]^+$=395,2.

Условия ЖХМС: RND-FA-4.5-MIN.

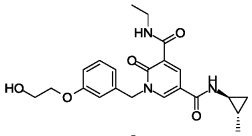
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин) /% B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

Пример 315. (+/-)-N^3-Этил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



Раствор (+/-)-N^3-этил-1-(3-гидроксибензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (150 мг, 0,40 ммоль), 1,3-диоксолан-2-она (139 мг, 1,58 ммоль) и K_2CO_3 (164 мг, 1,19 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку силикагеля 100-200 меш и элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали с получением (+/-)-N^3-этил-1-(3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-N^5-((транс)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (45 мг, 0,10 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (4,5 мин RND-FA-4.5-MIN): Rt=1,74 мин, $[MH]^+$=414,2.

Условия ЖХМС: RND-FA-4.5-MIN.

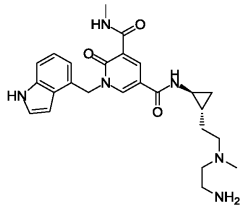
Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: B: 0,05% муравьиная кислота в ACN; A: 0,05% муравьиная кислота в воде.

Время (мин) /% B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

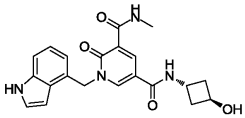
Пример 316. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-аминоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-трет-Бутил-(2-((2-((транс)-2-(1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)этил)(метил)амино)этил)карбамат (44 мг, 0,08 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФУ (0,5 мл, 6,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт. Через 90 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-аминоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (3,9 мг, 7,98 мкмоль, выход 10%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,81 мин, $[MH]^+$=465,4.

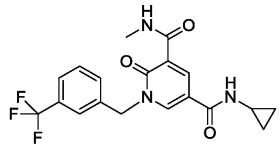
Пример 317. 1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-(транс-3-гидроксициклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



К смеси 1-((1H-индол-4-ил)метил)-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (56,0 мг, 0,17 ммоль) и HATU (101,1 мг, 0,27 ммоль) добавляли раствор транс-3-аминоциклобутанола гидрохлорида (30,7 мг, 0,25 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Activate Scientific) в ДМФ (1,5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,105 мл, 0,602 ммоль), и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота, разбавляли ацетонитрилом до суммарного объема 2 мл и непосредственно очищали MDAP (ввод 2×1 мл, муравьиная кислота). Необходимые фракции после обоих вводов объединяли и выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в смеси дихлорметана и метанола (1:1, примерно 6 мл), переносили в точно взвешенный флакон, и растворитель выпаривали в потоке азота с получением кремового твердого вещества 1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-(транс-3-гидроксициклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (60,7 мг, 0,15 ммоль, выход 89%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,70 мин, m/z=395 для $[MH]^+$.

Пример 318. N^5-Циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

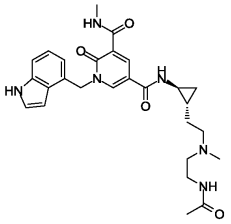


К смеси N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (51,0 мг, 0,217 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли (3-(трифторметил)фенил)метанол (0,038 мл, 0,28 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Alfa Aesar) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (0,114 мл, 0,43 ммоль; имеется в продаже, например, от компании TCI) во флаконе для микроволнового реактора. Флакон герметично закрывали, и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. летучие вещества выпаривали в потоке азота с получением темно-коричневого вязкого масла, которое повторно растворяли в ДМСО (2 мл) и непосредственно очищали MDAP (ввод 2×1 мл, высокий pH). Необходимые фракции после обоих вводов выпаривали в потоке азота, повторно растворяли в метаноле (приблизительно 0,5 мл каждую) и дихлорметане (приблизительно 2 мл каждую) и объединяли. Этот раствор выпаривали в потоке азота, и остаток высушивали в вакууме с получением светло-желтого маслянистого твердого вещества, которое повторно растворяли в ДМСО (2 мл) и дополнительно очищали MDAP (ввод 2×1 мл, муравьиная кислота). Необходимые фракции после обоих вводов выпаривали в потоке азота, повторно растворяли в метаноле (приблизительно 2 мл каждую) и дихлорметане (приблизительно 2 мл каждую) и объединяли. Этот раствор выпаривали в потоке азота, и остаток высушивали в

вакууме с получением светло-желтого маслянистого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали повторным растворением образца в дихлорметане (приблизительно 3 мл) и непосредственным нанесением на вход картриджа 10 г SNAP для очистки флэш-хроматографией на SP4. Колонку элюировали градиентом 0-50% смеси этилацетат:этанол (3:1) в циклогексане. Необходимые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (54,7 мг, 0,14 ммоль, выход 64%).

ЖХМС (2 мин, высокий pH): Rt=0,98 мин, m/z=394 для $[MH]^+$.

Пример 319. (+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-ацетамидоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

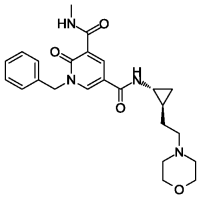


(+/-)-1-((1H-Индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-аминоэтил)(метил)амино)этил)-циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (36,2 мг, 0,08 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Добавляли Et_3N (0,022 мл, 0,16 ммоль), затем AcCl (6,09 мкл, 0,09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали MDAP (высокий pH). Надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением (+/-)-1-((1H-индол-4-ил)метил)-N^5-((транс)-2-(2-((2-ацетамидоэтил)(метил)амино)этил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (9,7 мг, 0,02 ммоль, выход 23%) в виде кремового твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,79 мин, $[MH]^+$=507,4.

Пример 320. 1-Бензил-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 321. 1-Бензил-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



(+/-)-1-Бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (80 мг) очищали хиральной ВЭЖХ. Рацемат растворяли в EtOH (2 мл) при нагревании. Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (15% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100, колонка 30 мм×25 см Chiralcel OJ-H (5 мкм), № товарной партии OJH10027-01). Общее число вводов=2. Фракции с 21-25 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 29-34 мин объединяли и маркировали как пик 2. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем переносили в точно взвешенные колбы. Конечные соединения выделяли из ДХМ и гептана с целью получения твердого вещества.

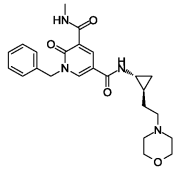
Фракции, соответствующие пику 1, собирали с получением 1-бензил-N^3-метил-N^5-((1R*,2R*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (24 мг, 0,06 ммоль в виде отдельного неизвестного энантиомера (пример 320).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,58 мин, $[MH]^+$=439,4.

Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением 1-бензил-N^3-метил-N^5-((1S*,2S*)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (25 мг, 0,06 ммоль) в виде отдельного неизвестного энантиомера (пример 321).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,58 мин, $[MH]^+$=439,4.

Пример 322. (+/-)-1-Бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

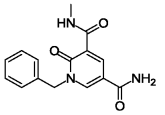


(+/-)-1-Бензил-N^5-((транс)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (100 мг, 0,27 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл), затем добавляли периодинан

Десса-Мартина (230 мг, 0,54 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем промывали водой, и органический слой высушивали и выпаривали в вакууме с получением бесцветного смолистого твердого вещества. Неочищенный продукт суспендировали в ДХМ (5 мл) и добавляли морфолин (0,047 мл, 0,541 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (287 мг, 1,353 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем органический слой высушивали и выпаривали в вакууме, и остаток очищали MDAP (высокий pH) с получением (+/-)-1-бензил-N^3-метил-N^5-((транс)-2-(2-морфолиноэтил)циклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (80 мг, 0,18 ммоль, выход 67%).

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=439,4.

Пример 323. 1-Бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



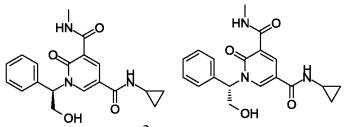
2,4,6-Трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (1 г, 2,15 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли аммиак (21,47 мл, 10,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Образовался густой осадок. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc и нас. раствором $NaHCO_3$ (50 мл каждого). Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические вещества элюировали через гидрофобную фритту, затем концентрировали в вакууме с получением белого полутвердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в минимальном объеме 20% MeOH в ДХМ и добавляли силикагель (примерно 2 г). Растворитель удаляли в вакууме, и силикагель наносили на картридж 25 г SNAP и очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью 10-100% (3:1 EtOAc:EtOH) в циклогексане. Надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением 1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (128 мг, 0,43 ммоль, выход 20%) в виде кремового твердого вещества.

Из-за недостаточного выделения продукта эксперимент повторяли. Добавляли 2,4,6-трихлорфенил-1-бензил-5-(метилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (1 г, 2,15 ммоль), растворенный в смеси ТГФ (25 мл) и аммиака (21,47 мл, 10,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение в общей сложности 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрационный кек промывали EtOAc (5 мл) и высушивали в вакуумной печи в течение выходных дней с получением 1-бензил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (562 мг, 1,87 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (2 мин, при высоком pH): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=286,3.

Пример 324. (R*)-N^5-Циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид.

Пример 325. (S*)-N^5-Циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид



В колбу, содержащую N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид (100 мг, 0,43 ммоль) в трифторэтаноле (4 мл), добавляли 2-фенилоксиран (0,06 мл, 0,553 ммоль, имеется в продаже, например, от компании Sigma-Aldrich) при кт. Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 1 ч при кт. Затем реакционную смесь дополнительно нагревали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенное исходное вещество повторно растворяли в этаноле (4 мл) и добавляли пиридин (0,069 мл, 0,85 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества 2-фенилоксирана (0,063 мл, 0,55 ммоль), и реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до кт и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде темного масла. Это масло растворяли в ДХМ и очищали флэш-хроматографией на SP4 (картридж 10 г силикагеля SNAP), элюируя смесью 0-40% (25% EtOH/EtOAc)/циклогексан. Фракции, содержащие продукт, собирали вместе и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевой пены. ЯМР показал присутствие двух продуктов в соотношении 80:20, где основной компонент был определен как нежелательный вторичный спирт: (+/-)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид), а желательный продукт: (+/-)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид получен в качестве минорного компонента.

Этот неочищенный продукт очищали хиральной ВЭЖХ. Неочищенный продукт (120 мг) растворяли в EtOH (3 мл). Ввод: на колонку вводили 1 мл раствора (40% EtOH (с добавлением 0,2% изопропиламина)/гептан (с добавлением 0,2% изопропиламина), скорость потока=30 мл/мин, длина волны детектирования=215 нм, 4. Ref 550, 100, колонка 30 мм×25 см Chiralcel IC (5 мкм), № товарной партии IC10028-01). Общее число вводов=3. Фракции с 12,5-14 мин объединяли и маркировали как пик 1. Фракции с 15-

16 мин объединяли и маркировали как пик 2, что потребовало дополнительной хиральной очистки с использованием того же способа. Фракции с 18,5-21 мин объединяли и маркировали как пик 3. Фракции с 29-31,5 мин объединяли и маркировали как пик 4. Объединенные фракции концентрировали в вакууме, а затем переносили в точно взвешенные колбы. Конечные соединения выделяли из ДХМ и гептана с целью получения твердого вещества.

Было подтверждено, что пики 1 и 3 соответствуют обоим энантиомерам нежелательного региоизомерного спирта.

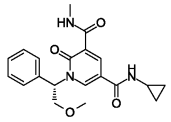
Фракции, соответствующие пику 2, собирали с получением примера 324 (R*)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (6 мг, 0,02 ммоль, выход 4%)

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=356,3.

Фракции, соответствующие пику 4, собирали с получением примера 325 (S*)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (8 мг, 0,02 ммоль, выход 5%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,74 мин, $[MH]^+$=356,3.

Пример 326. (S*)-N^5-Циклопропил-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

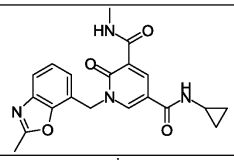
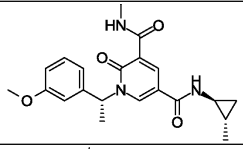
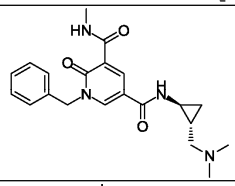
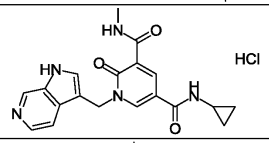
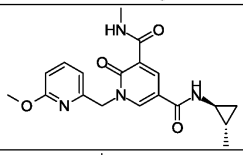
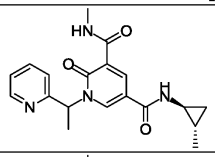
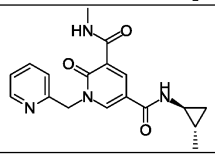


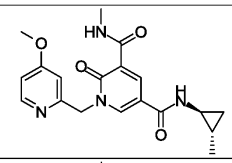
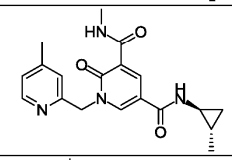
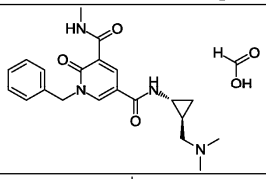
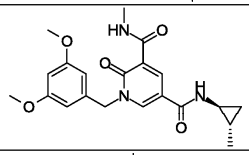
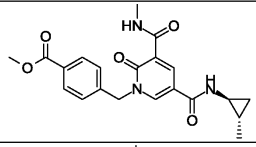
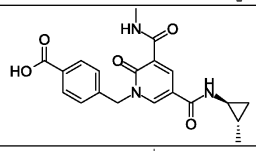
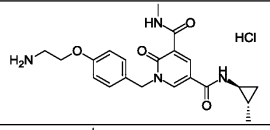
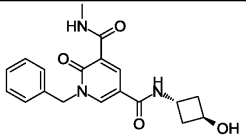
К раствору (S*)-N^5-циклопропил-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (4,5 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (1 мл) при кт добавляли протонную губку (27,1 мг, 0,13 ммоль) с последующим добавлением соли Меервейна (9,4 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество протонной губки (27,1 мг, 0,13 ммоль) и соли Меервейна (9,4 мг, 0,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, в это время ДХМ испарялся. Добавляли дополнительное количество ДХМ (1 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество протонной губки (27,1 мг, 0,13 ммоль) и соли Меервейна (9,4 мг, 0,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 4 ч, а затем в течение выходных дней, и за это время ДХМ испарялся. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили нас. водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и разбавляли ДХМ (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали и концентрировали в вакууме. Для удаления протонной губки неочищенный продукт растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли на предварительно кондиционированный картридж SCX (1 г). Продукт элюировали с этой колонки, используя MeOH, при этом протонная губка задерживалась. Фракции в MeOH концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле SNAP (картридж 10 г) на SP4, элюируя 40% EtOAc/циклогексан. Фракции оставляли на ночь для обеспечения частичного выпаривания, а затем надлежащие фракции концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого масла (S*)-N^5-циклопропил-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида (2,0 мг, 5,41 мкмоль, выход 43%).

ЖХМС (2 мин, муравьиная кислота): Rt=0,88 мин, $[MH]^+$=370,2.

Примеры 327-341.

Примеры 324-341 были получены аналогично предшествующим примерам.

Пример №	Название	Структура	$[MH]^+$	Rt (мин) *
327	N^5-циклопропил-N^3-метил-1-((2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		381,2 (муравьиная кислота)	0,73
328	1-((R*)-1-(3-метоксифенил)этил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		384,2 (муравьиная кислота)	0,97
329	(+/-)-1-Бензил-N^5-((транс)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		383,2 (муравьиная кислота)	0,52
330	1-((1H-Пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил)метил)-N^5-циклопропил-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид		366,3 (муравьиная кислота)	0,36
331	1-((6-Метоксипиридин-2-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		371,3 (муравьиная кислота)	0,86
332	N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, смесь 1:1 диастереомеров при неопределенном стереоцентре		355,2 (муравьиная кислота)	0,75
333	N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		341,2 (муравьиная кислота)	0,65

334	1-((4-Метоксипиридин-2-ил)метил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		371,3 (муравьиная кислота)	0,51
335	N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-1-((4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		355,3 (муравьиная кислота)	0,63
336	1-Бензил-N^5-((1R,2S)-2-((диметиламино)метил)циклопропил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид, соль присоединения муравьиной кислоты		383,5 (муравьиная кислота)	0,52
337	1-(3,5-Диметоксибензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		400,4 (муравьиная кислота)	0,93
338	Метил-4-((3-(метилкарбамоил)-5-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоат		398,4 (высокий pH)	0,93
339	4-((3-(Метилкарбамоил)-5-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)карбамоил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота		384,3 (высокий pH)	0,56
340	1-(4-(2-Аминоэтокси)бензил)-N^3-метил-N^5-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида гидрохлорид		399,4 (высокий pH)	0,77
341	1-Бензил-N^5-((транс)-3-гидроксициклобутил)-N^3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид		356,3 (муравьиная кислота)	0,73

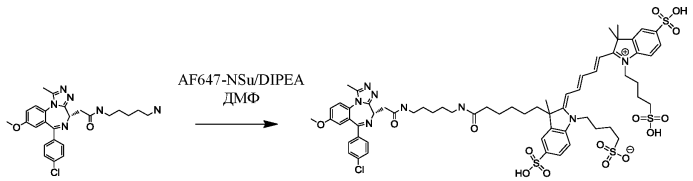
Биологические данные.

Тестирование соединений формулы (I) может быть выполнено с помощью одного или более из описанных ниже анализов

Анализ методом резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (Time Resolved Fluorescence Resonance Energy трансфер, TR-FRET).

Оценку связывания бромодомена проводили с использованием конкурентного анализа резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Для обеспечения этого подхода известную пан-BET-взаимодействующую молекулу (сравнительное соединение X) с низкой молекулярной массой и высокой аффинностью метили красителем Alexa Fluor® 647, представляющим собой флуоресцентный краситель, определяемый в дальней инфракрасной области спектра. Сравнительное соединение X действует в качестве репортера связывания бромодомена и является акцепторным компонентом пары флуорофоров TR-FRET. В качестве донорного флуорофора в паре TR-FRET использовали хелатное соединение европия, конъюгированное с антителом к 6×His. Антитело к 6×His селективно связывается с эпитопом для очистки из шести остатков гистидина, присоединенных к аминоконцу каждой из конструкций BET-белков, содержащих бромодомен, используемых в данном исследовании. Сигнал TR-FRET образуется при тесном сближении донорного и акцепторного флуорофоров, составляющем 20-80 Å, которое в данном анализе обеспечивается за счет связывания сравнительного соединения X с белком, содержащим бромодомен.

Сравнительное соединение X. 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин-4-ил)ацетамидо)пентил)амино)-6-оксогексил)-2-((2E,4E)-5-(3,3-диметил-5-сульфо-1-(4-сульфобутил)-3H-индол-1-ий-2-ил)пента-2,4-диен-1-илилиден)-3-метил-5-сульфоиндолин-1-ил)бутан-1-сульфонат)



К раствору N-(5-аминопентил)-2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4H-бензол[f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]диазепин-4-ил)ацетамида (получение см. для сравнительного соединения J, WO 2011/054848A1, 1,7 мг, 3,53 мкмоль) в ДМФ (40 мкл) добавляли раствор AlexaFluor647-ONSu (2,16 мг, 1,966 мкмоль) также в ДМФ (100 мкл). Смесь подщелачивали DIPEA (1 мкл, 5,73 мкмоль) и перемешивали в течение ночи на вихревой мешалке (вортексе).

Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода/уксусная кислота (5/4/1, менее 1 мл), фильтровали, наносили на препаративную колонку Phenomenex Jupiter C18 и элюировали следующим градиентом (A=0,1% трифторуксусная кислота в воде, B=0,1% ТФУ/90% ацетонитрила/10% воды): скорость потока=10 мл/мин, ЕОП=20/10 (214 нм): 5-35%, t=0 мин: B=5%; t=10 мин: B=5%; t=100 мин: B=35%; t=115 мин: B=100% (градиент разделения: 0,33%/мин).

Основной компонент элюировал в диапазоне 26-28% B, но оказался состоящим из двух пиков. Среднюю фракцию (F1.26), которая должна была содержать "оба" компонента, анализировали методом аналитической ВЭЖХ (Spherisorb ODS2, 1-35% в течение 60 мин): отдельный компонент, элюирующий при 28% B.

Фракции F1.25/26&27 объединяли и выпаривали до сухого состояния. Эти фракции переносили вместе с ДМФ, выпаривали до сухого состояния, растирали с безводным эфиром, и синее твердое вещество высушивали в течение ночи при менее 0,2 мбар (0,02 кПа): 1,54 мг.

Аналитическая ВЭЖХ (Sphersisorb ODS2, от 1 до 35% B в течение 60 мин): MSM10520-1: $[M+H]^+$ (наблюдаемый): 661,8/- соответствует M-29, что равно $[(M+2H)/2]^+$ для расчетной массы 1320,984, представляющей собой M-29. Этот случай является стандартным для красителя Alexa Fluor 647 и представляет собой теоретическую потерю двух метиленовых групп в условиях масс-спектрометрии.

Принцип анализа.

Для образования сигнала TR-FRET донорный флуорофор возбуждают лазерным излучением при λ337 нм, что впоследствии приводит к испусканию λ618 нм. Если акцепторный флуорофор находится в тесном сближении, может произойти перенос энергии, приводящий к испусканию Alexa Fluor® 647 при λ665 нм. В присутствии конкурентного соединения сравнительное соединение X может быть вытеснено из связывания с бромодоменом. В случае этого вытеснения акцепторный флуорофор уже не находится в тесном сближении с донорным флуорофором, что предотвращает перенос энергии флуоресценции и, следовательно, приводит к потере испускания Alexa Fluor® 647 при λ665 нм.

Оценку конкуренции соединений формулы (I) со сравнительным соединением X за связывание с белками семейства BET (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) проводили с использованием укороченных белков, длина которых соответствовала отрезку от бромодомена 1 (BD1) до бромодомена 2 (BD2). В целях мониторинга дифференциального связывания либо с BD1, либо с BD2 были получены мутации отдельных остатков в виде замены ключевых остатков тирозина на остатки аланина в связывающих карманах ацетиллизина. Для валидации этого метода для каждого из членов семейства BET был получен мутантный белок с тандемным доменом с двойным мутантным остатком. Используя метод поляризации флуоресценции, были определены значения аффинности связывания каждого из одиночных и двойных мутантов со сравнительным соединением X. Значения аффинности двойных мутантных тандемных белков к сравнительному соединению X были значительно снижены по сравнению с немутированными тандемными белками BET дикого типа (более чем 1000-кратное снижение Kd). Значения аффинности тандемных белков с одиночными мутациями бромодомена к сравнительному соединению X были эквипотентны соответствующим значениям для немутированного белка BET. Эти данные демонстрируют, что одиночные мутации замены тирозина на аланин приводят к снижению Kd взаимодействия между мутированным бромодоменом и сравнительным соединением X более чем в 1000 раз. В конкурентном анализе TR-FRET сравнительное соединение X используют в концентрации, эквивалентной Kd для немутированного бромодомена, обеспечивающей отсутствие обнаружения связывания в мутированном бромодомене.

Получение белков.

Рекомбинантные бромодомены человека [(BRD2 (1-473) (Y113A) и (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) и (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) и (Y390A) и BRDT (1-397) (Y66A) и (Y309A)] экспрессировали в клетках E. coli (в векторе pET15b для BRD2/3/4 и в векторе pET28a для BRDT) с меткой 6-His на N-конце. Осадок бромодомена с His-меткой ресуспендировали в растворе 50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (ГЭПЭС) (pH 7,5), 300 мМ NaCl, 10 мМ имидазола и 1 мкл/мл смеси ингибиторов протеаз и экстрагировали из клеток E. coli, используя обработку ультразвуком и очистку с использованием колонки для высокоэффективной хроматографии с никелевой сефарозой, при этом белки с каждой колонки промывали, а затем элюировали линейным градиентом 0-500 мМ имидазола с дополни-

тельным количеством 50 мМ буферного раствора ГЭПЭС (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 500 мМ имидазола, 20 объемов колонки. Конечную очистку проводили эксклюзионной хроматографией на препаративной колонке Superdex 200. Очищенный белок хранили при -80°C в растворе 20 мМ ГЭПЭС pH 7,5 и 100 мМ NaCl. Подлинность белка подтверждали методом идентификации белков по "отпечаткам пептидных масс", и предполагаемую молекулярную массу подтверждали масс-спектрометрией.

Протокол конкурентных анализов TR-FRET для мутантов бромодомена BRD2, 3, 4 и T, BD1 + BD2.

Все компоненты тест-системы растворяли в аналитическом буфере, состоящем из 50 мМ ГЭПЭС pH 7,4, 50 мМ NaCl, 5% глицерина, 1 мМ дитиотрейтола (ДТТ) и 1 мМ 3-[(3-холанидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфоната (CHAPS). Сравнительное соединение X разводили в аналитическом буфере, содержащем 20 нМ одиночного мутанта белка с тандемным бромодоменом, до концентрации, эквивалентной 2×Kd для данного бромодомена. Раствор, содержащий бромодомен и сравнительное соединение X, добавляли к разведениям исследуемого соединения или растворителя ДМСО (в данном анализе использовали максимальную концентрацию 0,5% ДМСО) для построения кривой доза-ответ в микротитрационных планшетах Greiner 384 с черными лунками малого объема и впоследствии инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Во все лунки добавляли равный объем 3 нМ хелатного соединения европия с антителом к 6×His с последующей дополнительной 30-минутной инкубацией при комнатной температуре. TR-FRET определяли, используя считывающее устройство для планшетов Perkin Elmer Multimode, с возбуждением донорного флуорофора при λ337 нм и последующим, после перерыва 50 мкс, измерением испускания донорного и акцепторного флуорофоров при λ615 и λ665 нм соответственно. С целью контроля этих анализов в каждый микротитрационный планшет включали 16 повторностей каждой из реакционных смесей TR-FRET без ингибитора (растворитель ДМСО) и с ингибитором (10 концентраций IC_{50} примера 11 WO 2011/054846A1).

Затем был применен подбор четырехпараметрической кривой cA следующей формы:

$$y = a + ((b – a)/(1 + (10 \wedge x/10 \wedge c) \wedge d),$$

где a представляет собой минимум; b представляет собой наклон Хилла; c представляет собой pIC_{50} и d представляет собой максимум.

Каждое из соединений (все примеры 1-341) исследовали в анализах TR-FRET BRD4 BD1 и BRD4 BD2 по существу, как описано выше. Специалистам в данной области техники будет понятно, что как варианты экспериментов можно использовать анализы связывания in vitro и клеточные анализы функциональной активности. Соответственно также понятно, что приведенные ниже значения pIC_{50} являются лишь иллюстративными. Значения pIC_{50} выражены в единицах $\log_{10}$.

Было обнаружено, что все протестированные соединения характеризуются pIC_{50} 4,0 или более по меньшей мере в одном описанном выше анализе.

Было обнаружено, что примеры 159, 160, 163, 168, 169, 171, 173, 177-180, 185, 186, 190, 194, 196, 198-201, 206, 208, 211, 213, 214, 217, 219, 222, 243, 248, 250, 267, 268, 324, 334, 335 и 339 характеризуются pIC_{50} 4,0 или более и менее 6,0 в анализе BRD4 BD2.

Было обнаружено, что все остальные исследуемые соединения характеризуются pIC_{50} 6,0 и более в анализе BRD4 BD2.

Пример 1 характеризовался средним арифметическим значением pIC_{50} 7,1 (n=13) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD2 и средним арифметическим значением pIC_{50} 4,8 (n=11) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD1.

Пример 102 характеризовался средним арифметическим значением pIC_{50} 7,6 (n=17) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD2 и средним арифметическим значением pIC_{50} 5,1 (n=17) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD1.

Пример 153 характеризовался средним арифметическим значением pIC_{50} 7,2 (n=9) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD2 и средним арифметическим значением pIC_{50} 4,5 (n=10) в описанном выше анализе TR-FRET BRD4 BD1.

Расчет селективности в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

Селективность в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1 рассчитывали следующим образом:

Селективность=BRD4 BD2 pIC_{50}-BRD4 BD1 pIC_{50}.

Было обнаружено, что примеры 1-167, 170-172, 174-184, 186-207, 209-213, 215-267 и 269-341 обладают селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1, равной 1 логарифмической единице или более, по меньшей мере в одном из описанных выше анализов TR-FRET и, следовательно, по меньшей мере 10-кратной селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

Было обнаружено, что примеры 1-156, 215, 221, 223, 224, 228, 229, 231-236, 238-242, 244-247, 249, 251-266 и 269-321 обладают селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1, равной 2 логарифмическим единицам или более, по меньшей мере в одном из описанных выше анализов TR-FRET и, следовательно, по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

Было обнаружено, что пример 1 обладает селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с

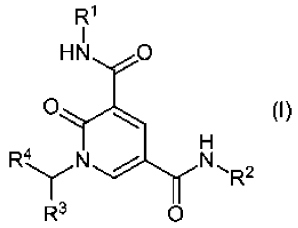
BRD4 BD1, равной 2,4 логарифмическим единицам, по меньшей мере в одном из описанных выше анализов TR-FRET и, следовательно, по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

Было обнаружено, что пример 102 обладает селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1, равной 2,5 логарифмическим единицам, по меньшей мере в одном из описанных выше анализов TR-FRET и, следовательно, по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

Было обнаружено, что пример 153 обладает селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1, равной 2,7 логарифмическим единицам, по меньшей мере в одном из описанных выше анализов TR-FRET и, следовательно, по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении BRD4 BD2 по сравнению с BRD4 BD1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его соль,

где R^1 представляет собой -C_{1-3}алкил или циклопропил;

R^2 представляет собой H или -C_{0-3}алкил-C_{3-7}циклоалкил, где циклоалкильная группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами R^5, которые могут быть одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой -H, -C_{1-4}алкил, циклопропил или -$(CH_2)_pOR^{10}$;

R^4 представляет собой а) фенил, который может быть незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными; б) 5- или 6-членную гетероарильную группу, которая включает 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода, и может быть незамещенной или замещена -C_{1-3}алкилом, группой O-C_{1-3}алкил или галогено; в) 9-11-членную гетероарильную группу, которая включает 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота и кислорода, и может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из -C_{1-3}алкил-R^8, -OCH_3, -O-C_{2-3}алкил-R^8, галогено, оксо, -O-CF_3 и -CN; или г) -$(CH_2)_n$-фенил;

p равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^5 представляет собой галогено, фенил, -C_{1-6}алкил-R^8, -CO_2H, -OCH_3, -O-C_{2-6}алкил-R^8, -CN, -OH или -NHR^6;

R^6 представляет собой -H, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -C_{1-6}алкил, -C_{3-7}циклоалкил, 4-7-членную гетероциклильную группу или -C_{2-3}алкил-O-C_{1-3}алкил, где -C_{1-6}алкильная и -C_{3-7}циклоалкильная группы возможно могут быть замещены одним, двумя или тремя атомами фтора; и 4-7-членная гетероциклильная группа включает один атом азота и возможно содержит дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы;

R^7 представляет собой -$NR^{11}R^{12}$, -C_{1-3}алкил, галогено, -CO_2R^{10}, -CH_2OH, -$CH(R^{11})OR^{10}$, -$C(O)C_{1-3}$алкил, -$CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$, -CN, -CHF_2, -CF_3, -OH, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_3, -O-C_{2-6}алкил-R^9, -C_{1-6}алкил-R^9 или -O-пиперидинил;

R^8 представляет собой -H, -OR^{10}, -$CO_2C(CH_3)_3$ или -$NR^{11}R^{12}$;

R^9 представляет собой -H, -OR^{10} или -$NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой -H или -C_{1-3}алкил;

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила или -C_{1-3}алкил-$NR^{13}R^{14}$ или R^{11} и R^{12} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членной гетероциклильной группы, которая включает один атом азота и возможно содержит дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}алкила, -OH и F; и

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, выбраны из -H, -C_{1-3}алкила и -$C(O)CH_3$.

2. Соединение или его соль по п.1, где R^1 представляет собой метил, этил или циклопропил.

3. Соединение или его соль по п.1 или 2, где R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, метилциклобутил, метилциклопентил, метилциклогексил, этилциклопропил, этилциклогексил или спиро[3.3]гептанил, где циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная и циклогексильная группы могут быть незамещенными или замещены 1 или 2 группами R^5, которые могут быть одинако-

выми или разными.

4. Соединение или его соль по любому из пп.1-3, где R^3 представляет собой -H, метил, этил или циклопропил.

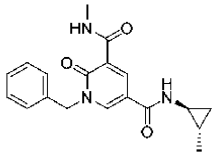
5. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R^4 представляет собой а) фенил, который может быть незамещенным или замещен 1 или 2 группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными; б) 5- или 6-членный гетероарил, который может быть незамещенным или замещен метилом или метокси, или в) 9-11-членный гетероарил, который может быть незамещенным или замещен метилом.

6. Соединение или его соль по любому из пп.1-5, где R^4 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1 или 2 группами R^7, которые могут быть одинаковыми или разными.

7. Соединение или его соль по любому из пп.1-6, где R^5 представляет собой галогено, фенил, $-C_{1-6}$алкил, $-O-C_{1-6}$алкил, $-CO_2H$, $-C_{1-6}$алкил-OH, -CN, -OH или $-NHR^6$.

8. Соединение или его соль по любому из пп.1-7, где R^7 представляет собой $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, -F, $-CH_2OH$, -CN, $-CH_2$-морфолинил, -Cl, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CH(CH_3)OH$.

9. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп.1-9, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где заболевание или состояние представляет собой рак или острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, где заболевание или состояние представляет собой ревматоидный артрит.