

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035662

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.23

(51) Int. Cl. C07K 5/078 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692271

(22) Дата подачи заявки
2013.01.21

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) PCT-CN2012-070601

(56) WO-A1-2011072174
WO-A1-2009150248

(32) 2012.01.19

(33) CN

(43) 2018.01.31

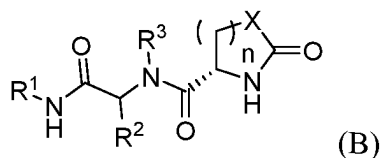
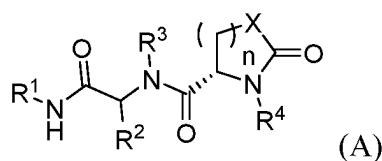
(62) 201491391; 2013.01.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лемье Рене М., Поповичи-Мюллер
Джанета, Трэвинс Джереми, Цай
Чжэньвэй (US), Цуй Давэй, Чжоу Дин
(CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (A) путем взаимодействия соединения структурной формулы (B) с R⁴-Br в условиях реакции Бухвальда.



B1

035662

035662

B1

Настоящее изобретение относится к способу получения терапевтически активных соединений.

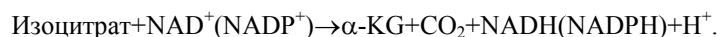
Уровень техники

Изоцитратдегидрогеназы (IDH) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (т.е. α -кетоглутарата). Эти ферменты относятся к двум различным подклассам, один из которых использует в качестве акцептора электронов NAD^+ , а другой - NADP^+ . Сообщают о пяти изоцитратдегидрогеназах: три NAD^+ -зависимые изоцитратдегидрогеназы, которые локализованы в митохондриальном матриксе, и две NADP^+ -зависимые изоцитратдегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый NADP^+ -зависимый изофермент представляет собой гомодимер.

IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP^+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белком, который кодируется этим геном, является NADP^+ -зависимая изоцитратдегидрогеназа, которая находится в цитоплазме и пероксисомах. Она содержит PTS-1 пероксисомальную специфическую сигнальную последовательность. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает роли в регенерации NADPH в случае интрапероксисомальных подавлений, таких как превращение 2,4-диеноил-CoA в 3-еноил-CoA, а также в пероксисомальных реакциях, которые разрушают 2-оксоглутарат, а именно альфа-гидроксилирование фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет значительную роль в цитоплазматическом получении NADPH .

Ген человека IDH1 отвечает за белок из 414 аминокислот. Нуклеотид и аминокислотные последовательности в случае IDH1 человека можно найти в виде записей GenBank NM_005896.2 и NP_005887.2 соответственно. Нуклеотид и аминокислотные последовательности в случае IDH1 также описаны, например, в Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., поданная (DEC-2008) в UniProtKB; Kullmann et al., поданная (JUN-1996) в базы данных EMBL/GenBank/DBJ; и Sjoebloom et al., Science 314:268-274(2006).

Немутантная, например дикого типа, IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат, тем самым восстанавливая $\text{NAD}^+(\text{NADP}^+)$ до $\text{NADH}(\text{NADPH})$, например, в прямой реакции:

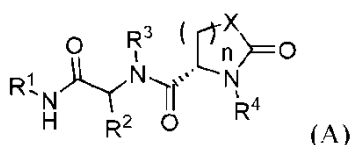


Было открыто, что мутации IDH1, которые присутствуют в некоторых противораковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH -зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). Получение 2HG, как полагают, способствует формированию и развитию рака (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

Ингибирование мутантной IDH1 и ее неактивность, таким образом, представляют собой потенциальное терапевтическое лечение рака. Таким образом, существует постоянная потребность в ингибиторах мутантов IDH1, которые имеют альфагидроксильную неактивность.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения структурной формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

R^1 представляет собой C_4 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный одной-тремя группами R^7 ; каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенные одной-тремя группами R^7 ;

R^4 представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной-тремя группами R^7 ; где R^7 независимо представляет собой галоген; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{OR}^6$; $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;

$-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 алкил; галоген C_1 - C_4 алкил; C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный $-\text{OR}^6$ или $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;

$-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкил, необязательно замещенный галогеном, $-\text{OR}^6$ или $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил); $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$;

C_3 - C_5 карбоцикл, необязательно замещенный одной или двумя группами R^6 ;

$-\text{O}-$ (C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный одной или двумя группами R^6);

5-6-членный гетероарил;

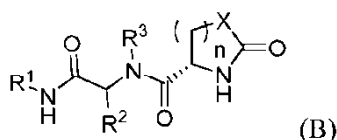
$-\text{C}_1$ - C_4 алкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкил; или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкил; или

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

n равно 1 или 2;

X представляет собой $-\text{CH}_2-$, O, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ или $-\text{CH}(\text{F})-$,

где способ включает взаимодействие соединения структурной формулы B:



(B)

с R^4 -Br в условиях реакции Бухвальда;

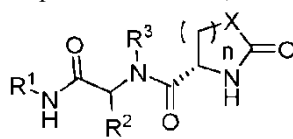
при этом

термин "арил" означает фенил, нафтил или антраценил;

термин "гетероарил" относится к 5-6-членной полностью ароматической системе, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N или S.

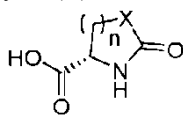
В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения реакцию Бухвальда проводят в диоксане, используя $Pd_2(dba)_3$, Xphos и карбонат цезия.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения структурной формулы (B) или его фармацевтически приемлемой соли,



(B)

где R^1 , R^2 и R^3 и n имеют те же значения, которые определены выше, и где способ включает взаимодействие соединения структурной формулы (C):



(C)

с R^1NC , R^2CHO и R^3-NH_2 в условиях реакции сочетания Уги.

В предпочтительном варианте реализации предложенного изобретения реакцию сочетания Уги проводят в метаноле.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин "галоген" или "галоид" относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "алкил" относится к углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, алкил C_1 - C_{12} обозначает, что группа может иметь в себе от 1 до 12 (включительно) атомов углерода. Термин "галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода замещен на галоген, и содержит алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода замещены на галоген (например, перфторалкил). Термины "арилалкил" или "аралкил" соответствуют алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила замещен на арильную группу. Арилалкил или аралкил содержит группы, в которых более чем один атом водорода замещен на арильную группу. Примеры "арилалкила" или "аралкила" содержат бензильную, 2-фенилэтильную, 3-фенилпропильную, 9-флуоренильную, бензгидрильную и тритильную группы. Термины "гетероарилалкил" или "гетероаралкил" соответствуют алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила замещен на гетероарильную группу. Гетероарилалкил или гетероаралкил содержит группы, в которых более чем один атом водорода замещен на гетероарильную группу.

Термин "алкилен" относится к двухвалентному алкилу, например $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$.

Термин "алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит 2-12 атомов углерода и которая имеет одну или более двойную связь. Примеры алкенильных групп содержат, но без ограничения ими, аллильную, пропенильную, 2-бутенильную, 3-гексенильную и 3-октенильную группы. Одна из углеродных двойных связей может необязательно быть точкой присоединения алкенильного заместителя. Термин "алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит 2-12 атомов углерода и отличается тем, что имеет одну или более тройную связь. Примеры алкинильных групп содержат, но без ограничения ими, этинил, пропаргил и 3-гексинил. Один из атомов углерода тройной связи может необязательно быть точкой присоединения алкинильного заместителя.

Термин "алкокси" относится к -O-алкильному радикалу. Термин "галогеналкокси" относится к алкоксильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены на галоген, и которая содержит алкоксильные фрагменты, в которых все атомы водорода замещены на галоген (например, перфторалкокси).

Термин "карбоцикл" относится к моноциклической, бициклической или трициклической, углеводородной циклической системе, которая не является полностью ароматической, отличающейся тем, что любой атом цикла, способный к замещению, может быть замещен на один или более заместителей. Карбоцикл может быть насыщен полностью или частично. Бициклический или трициклический карбоцикл может содержать одно (в случае бицикла) или до двух (в случае трицикла) ароматических колец, при

условии, что по меньшей мере один цикл в карбоцикле является неароматическим. Если не указано иное, любой атом цикла, способный к замещению, в карбоцикле может быть замещен на один или более заместителей.

Термин "арил" относится к полностью ароматической моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной циклической системе. Примеры арильных фрагментов представляют собой фенил, нафтил и антраценил. Если не указано иное, любой атом цикла в ариле может быть замещен на один или более заместителей.

Термин "циклоалкил", как используется в данном документе, относится к насыщенной циклической, бициклической, трициклической или полициклической углеводородной группе. Если не указано иное, любой атом цикла может быть замещен на один или более заместителей. Циклоалкильные группы могут содержать конденсированные кольца. Конденсированные кольца представляют собой кольца, которые имеют общий атом углерода. Примеры циклоалкильных фрагментов содержат, но без ограничения ими, циклопропил, циклогексил, метилциклогексил, адамантил и норборнил. Если не указано иное, любой атом цикла может быть замещен на один или более заместителей.

Термин "гетероциклил" относится к моноциклической, бициклической или трициклической циклической структуре, которая является не полностью ароматической и содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S в одном или более кольцах. Гетероциклил может быть полностью или частично насыщенным. Бициклический или трициклический гетероциклил может содержать одно (в случае бицикла) или до двух (в случае трицикла) ароматических колец при условии, что по меньшей мере один цикл в гетероциклиле является неароматическим. Если не указано иное, любой атом цикла, способный к замещению, в гетероциклиле может быть замещен на один или более заместителей. Гетероциклильные группы содержат, например, тиюфен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатин, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны и подобные.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической или трициклической циклической системе, которая имеет 1-3 гетероатома в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, при чем указанные гетероатомы независимо выбраны из O, N или S, отличающейся тем, что каждый цикл в гетероариле является полностью ароматическим. Если не указано иное, любой атом цикла, способный к замещению, в гетероариле может быть замещен на один или более заместителей. Термины "гетероалкил" и "гетероаралкил", как используют в данном документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Гетероатомы цикла соединений, приведенных в данном документе, содержат N-O, S(O) и S(O)₂.

Термин "замещенный" относится к замещению атома водорода другим фрагментом. Типичные заместители содержат алкил (например, неразветвленную или разветвленную алкильную цепь C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂), циклоалкил, галогеналкил (например, перфторалкил, такой как CF₃), арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, алкокси, галогеналкокси (например, перфторалкокси, такой как OCF₃), галоген, гидроксиль, карбокси, карбоксилат, циано, нитро, amino, алкиламино, SO₃H, сульфат, фосфат, метилendioкси (-O-CH₂-O-, отличающийся тем, что атомы кислорода присоединены к вицинальным атомам), этилендиоокси, оксо (не заместитель гетероарила), тиоксо (например, C=S) (не заместитель гетероарила), имино (алкил, арил, аралкил), алкил S(O)_n (где n составляет 0-2), S(O)_n арил (где n составляет 0-2), S(O)_n гетероарил (где n составляет 0-2), S(O)_n гетероциклил (где n составляет 0-2), амин (моно-, ди-, алкил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил и их комбинации), сложный эфир (алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил), амид (моно-, ди-, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил и их комбинации), сульфонамид (моно-, ди-, алкил, аралкил, гетероаралкил и их комбинации). В одном аспекте, заместители группы независимо представляют собой любой один отдельный или любую группу вышеупомянутых заместителей. В другом аспекте заместитель может быть сам по себе замещен любым одним из вышеуказанных заместителей.

Термин "таутомер" относится к каждому из двух или нескольких изомеров соединения (например, соединения, описанного в данном документе), которые существуют друг с другом в равновесии и которые легко взаимозаменяются с помощью миграции атома водорода или протона, которая сопровождается сменой мест одинарной связи и прилегающей двойной связи.

Как используют в данном документе, термин "повышенные уровни 2HG" обозначает 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 500% или более 2HG, который присутствует у субъекта, не несущего мутантную аллель IDH1 или IDH2. Термин "повышенные уровни 2HG" может соответствовать количеству 2HG в клетке, в опухоли, в органе, который содержит опухоль, или в физиологической жидкости.

Термин "физиологическая жидкость" содержит одну или более амниотическую жидкость, которая окружает плод, водянистую влагу глаза, кровь (например, плазма крови), сыворотку крови, спинномозго-

вую жидкость, ушную серу, химус, Куперову жидкость, женский эякулят, тканевую жидкость, лимфу, грудное молоко, слезы (например, выделения из носа или мокрота), плевральную жидкость, гной, слюну, секрет сальных желез, сперму, сыворотки, пот, слезы, мочу, вагинальный секрет или рвоту.

Как используют в данном документе, термины "ингибировать" или "предотвращать" содержат как полное, так и частичное ингибирование и предотвращение. Ингибитор может ингибировать полностью или частично.

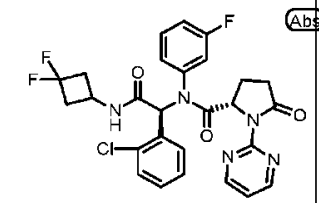
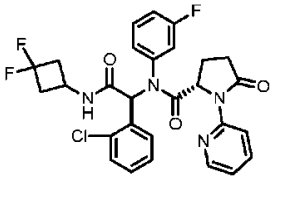
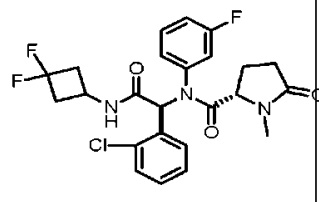
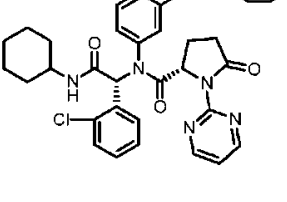
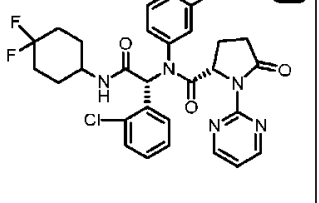
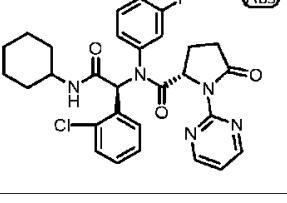
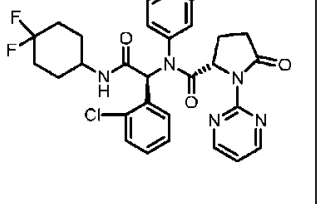
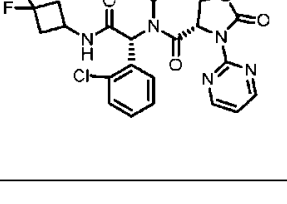
Термин "лечить" обозначает уменьшение, подавление, ослабление, снижение, угнетение или стабилизацию развития или прогресса рака (например, рака, описываемого в данном документе), уменьшение тяжести рака или улучшение симптомов, связанных с раком.

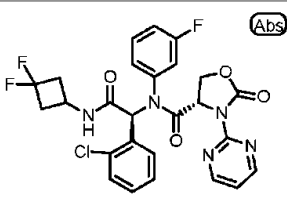
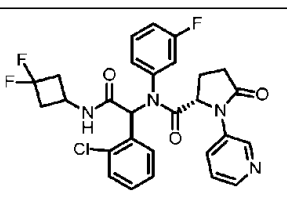
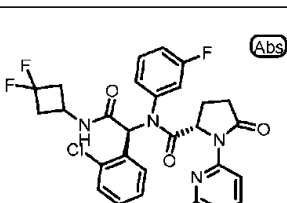
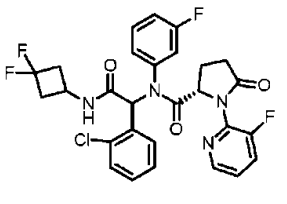
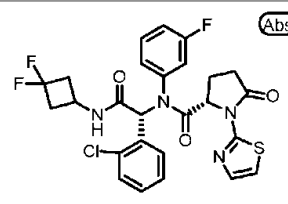
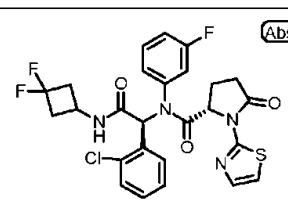
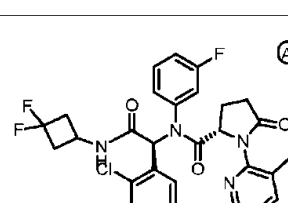
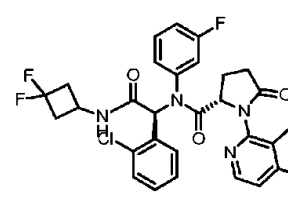
Как используют в данном документе, термин "субъект" предусматривает то, что содержит человека и не принадлежащих человеческому роду животных. Приводимые в качестве примера человеческие субъекты содержат пациента-человека, который имеет расстройство, например расстройство, описанное в данном документе, или нормального субъекта. Термин "не принадлежащие к человеческому роду животные" по настоящему изобретению содержит всех позвоночных, например немлекопитающих (таких как цыплята, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как не принадлежащие к человеческому роду приматы, одомашненные и/или применимые в сельском хозяйстве животные, например, овца, собака, кошка, корова, свинья, и т.д.

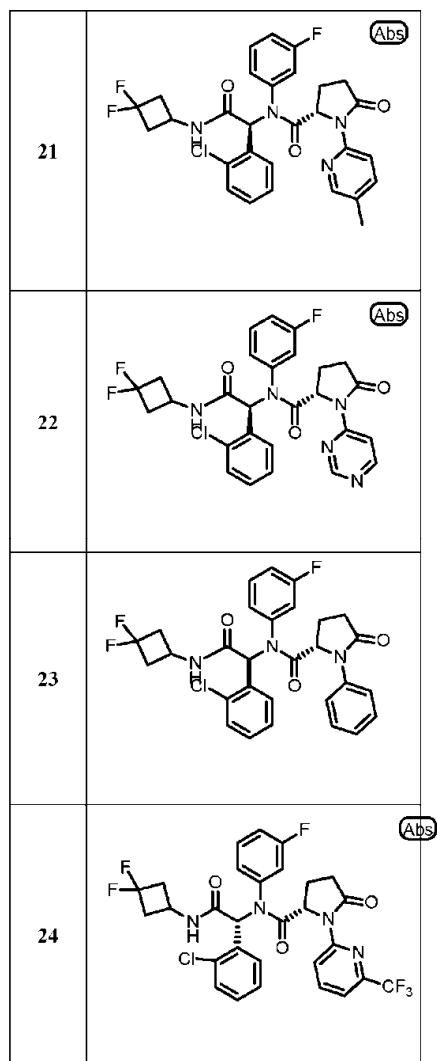
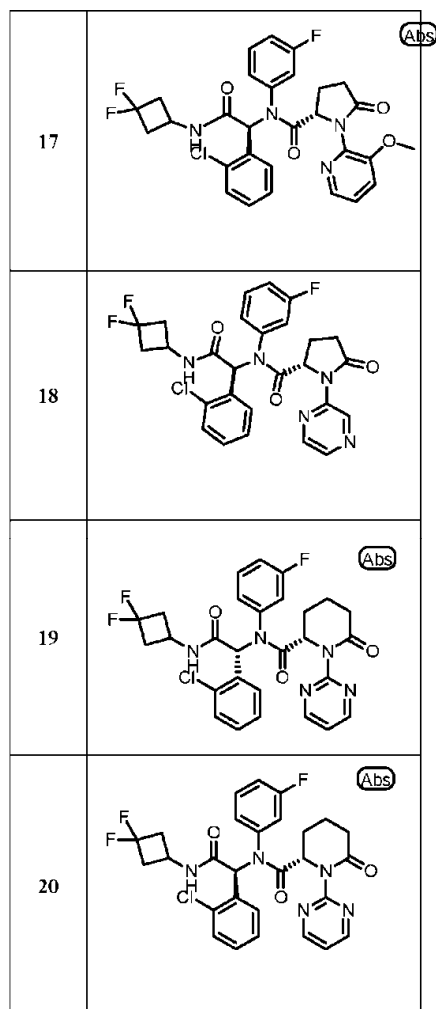
Соединения

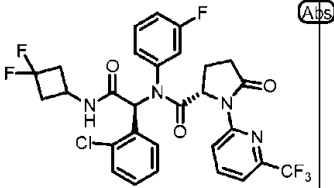
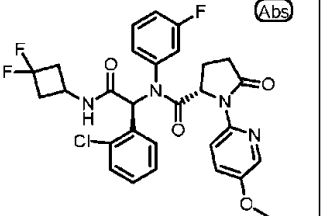
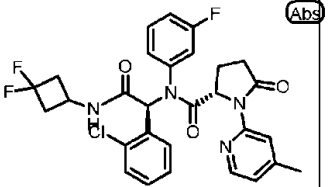
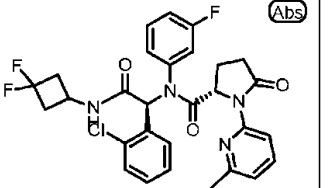
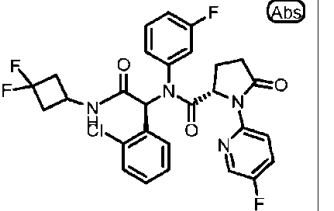
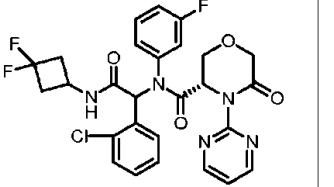
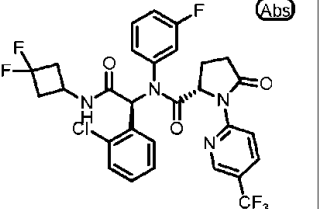
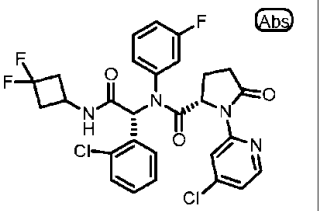
Предложенный в настоящем изобретении способ получения соединения структурной формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает получение представленных в табл. 1 соединений.

Таблица 1

№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

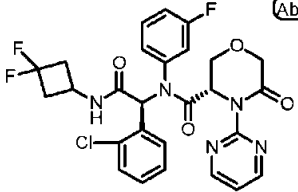
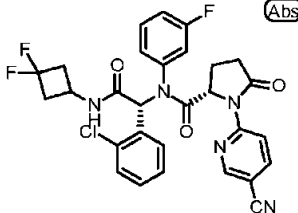
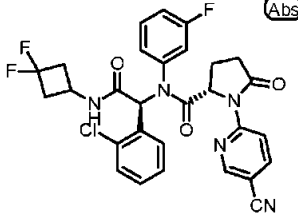
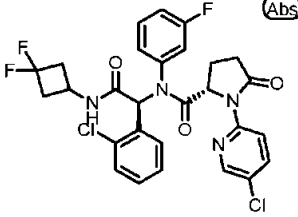
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

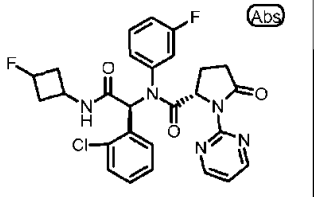
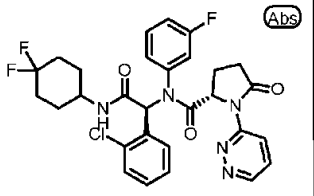
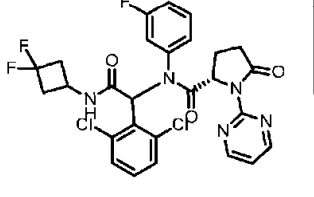
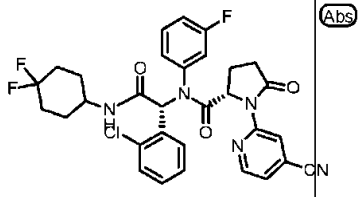
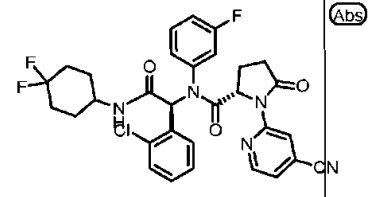
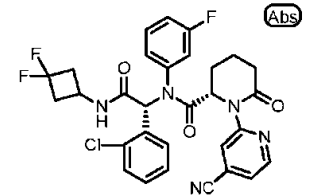
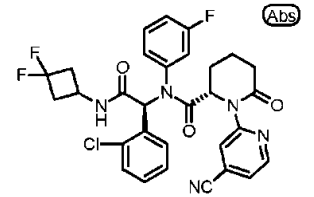
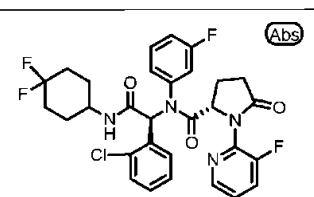


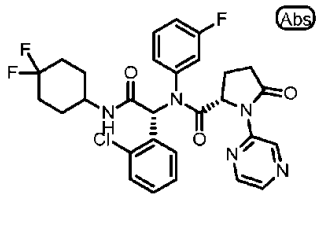
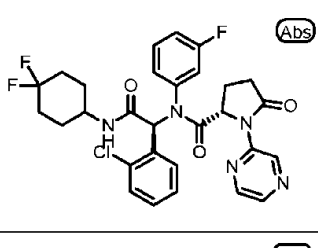
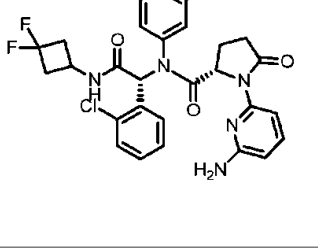
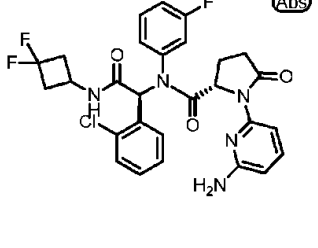
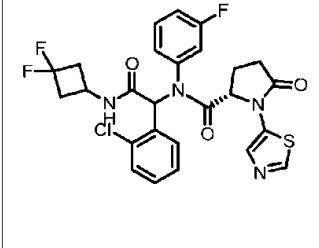
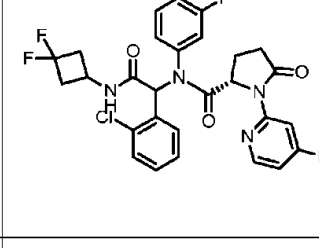
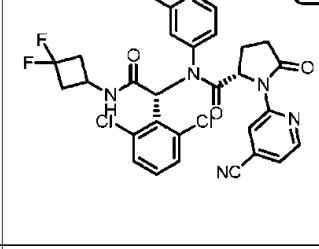
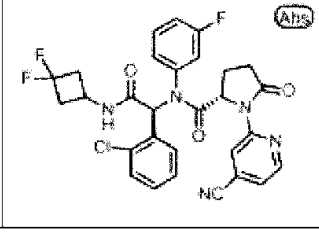
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

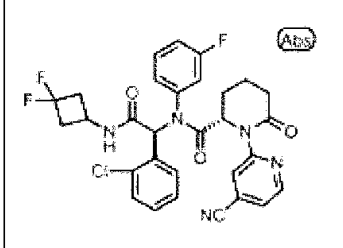
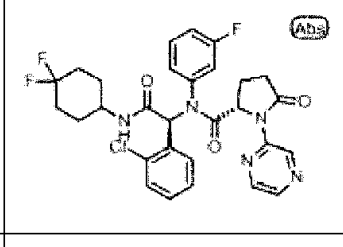
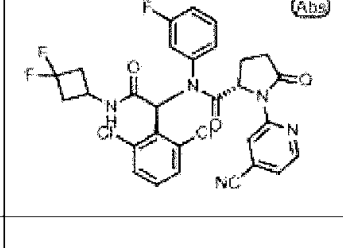
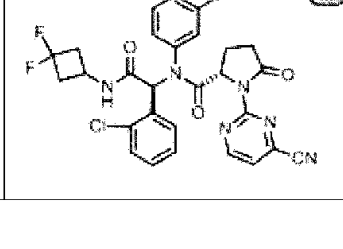
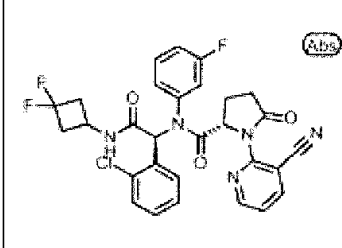
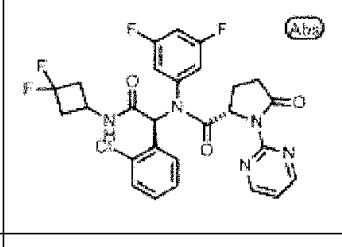
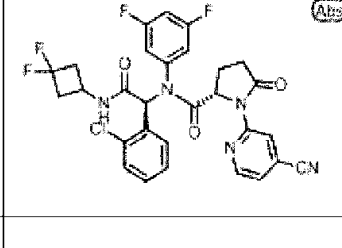
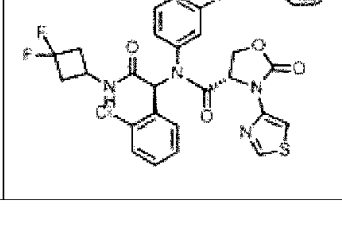
33	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(Cl)ncn54</chem>
34	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(Cl)ncn54</chem>
35	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5ccc(Cl)ncn54</chem>
36	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(N#C)ncn54</chem>
37	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(N#C)ncn54</chem>
38	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(N#C)ncn54</chem>
39	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(C(F)(F)F)ncn54</chem>
40	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(C(=O)N2C(F)(F)CC2)C(=O)[C@H](c3ccccc3Cl)C(=O)N4C(=O)CCc5cc(C(F)(F)F)ncn54</chem>

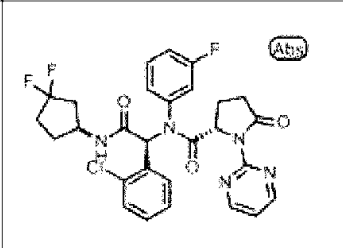
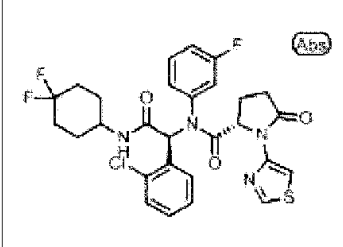
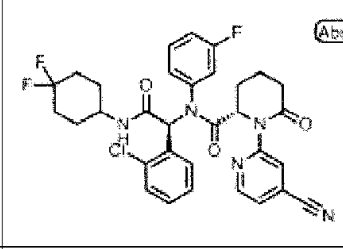
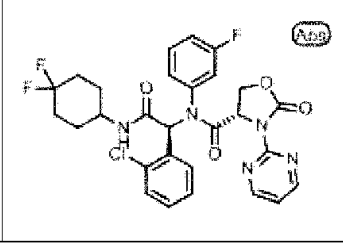
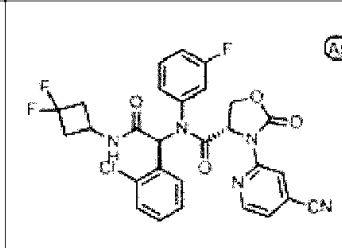
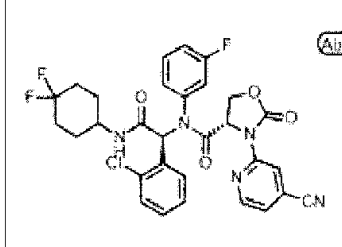
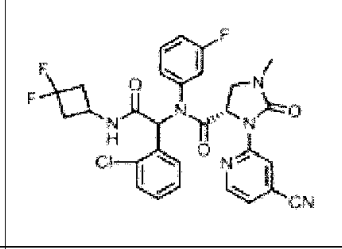
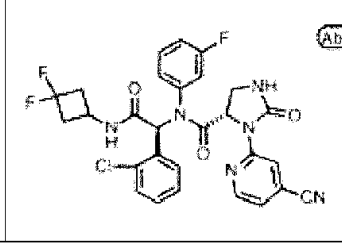
41	
42	
43	
44	

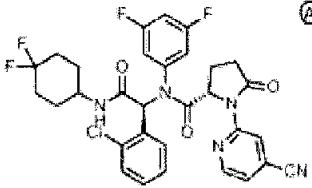
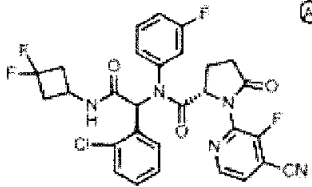
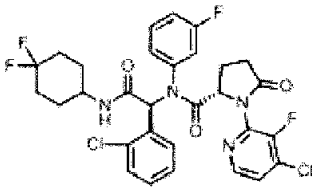
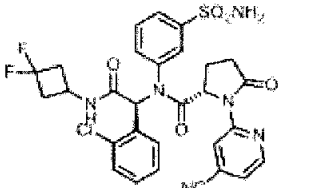
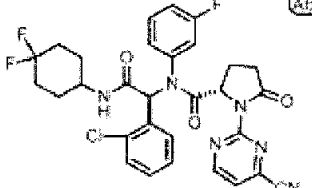
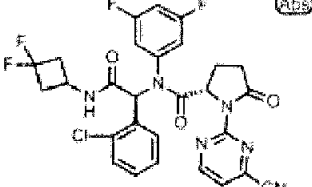
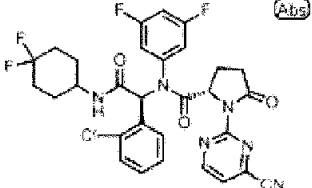
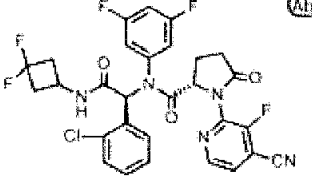
45	
46	
47	
48	

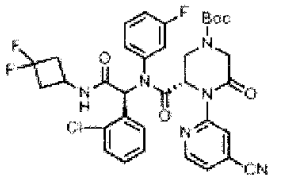
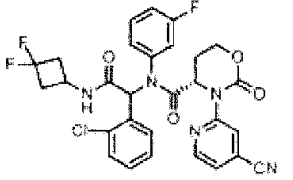
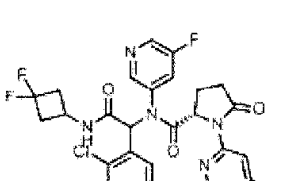
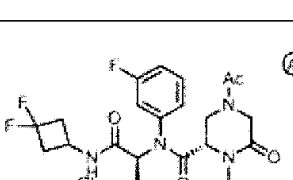
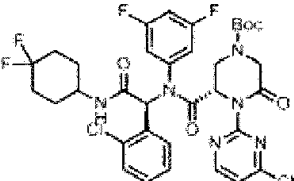
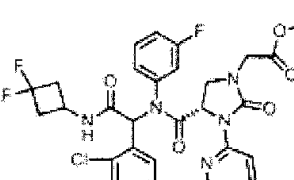
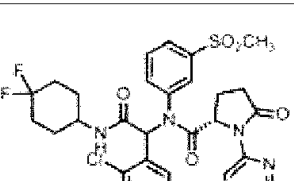
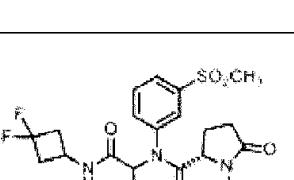
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

73	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CC(F)(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC=CC5N4c6ccccc6F</chem> (Abs)
74	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CCCC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC=CC5N4c6ccccc6F</chem> (Abs)
75	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CCCC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=CC(=N)N5c6ccccc6F</chem> (Abs)
76	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CCCC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC=CC5N4c6ccccc6F</chem> (Abs)
77	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC(=C)N5c6ccccc6F</chem> (Abs)
78	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC(=C)N5c6ccccc6F</chem> (Abs)
79	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=CC(=N)N5c6ccccc6F</chem> (Abs)
80	 <chem>Clc1cc(ccc1C(=O)N2C(=O)C3CC(F)C3C2=O)C(=O)N4C(=O)C5C=NC=CC5N4c6ccccc6F</chem> (Abs)

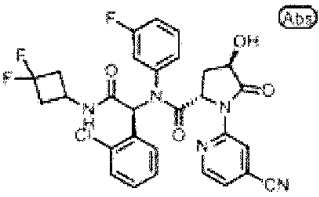
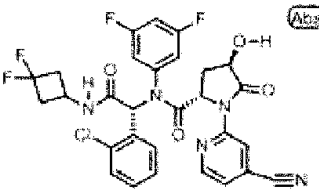
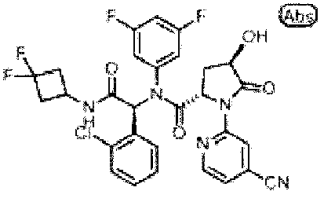
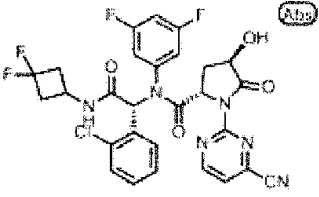
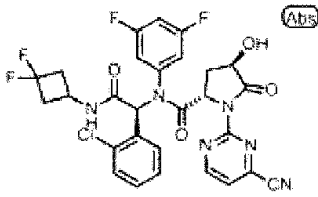
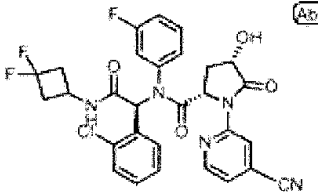
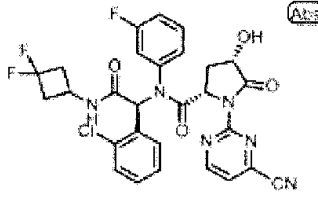
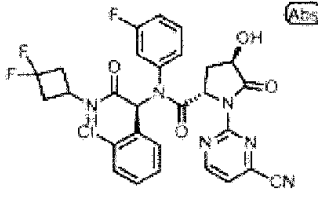
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

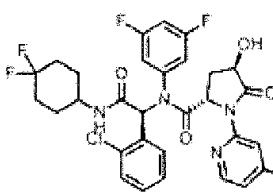
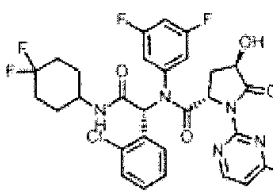
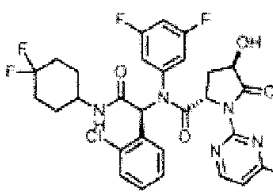
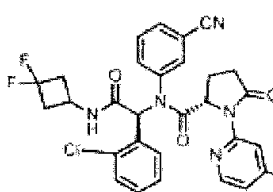
97		(Abs)
98		(Abs)
99		(Abs)
100		(Abs)

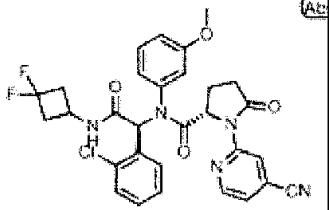
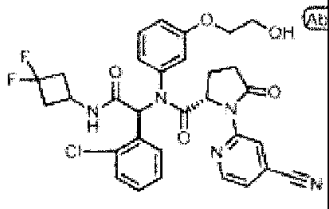
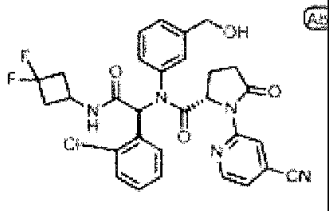
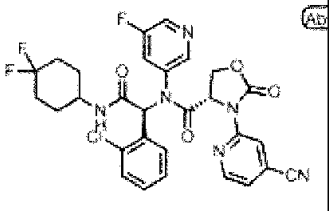
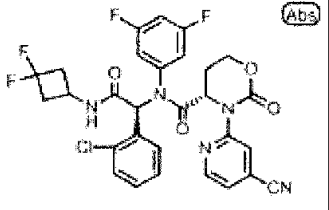
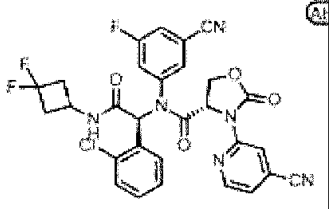
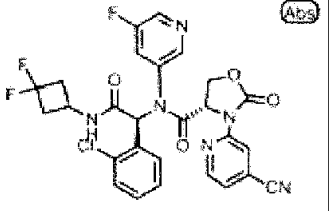
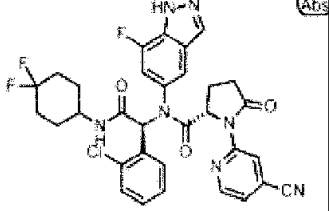
101	 (Abs)
102	 (Abs)
103	 (Abs)
104	 (Abs)

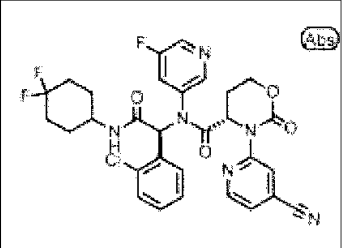
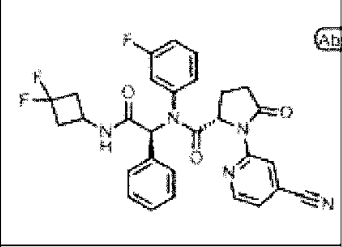
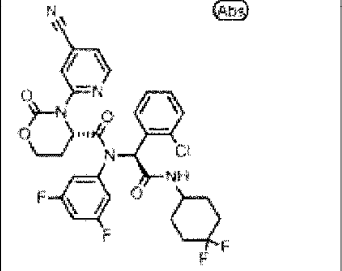
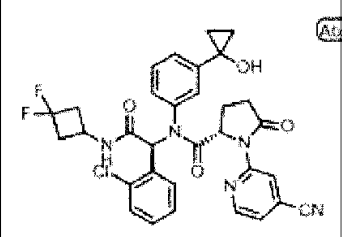
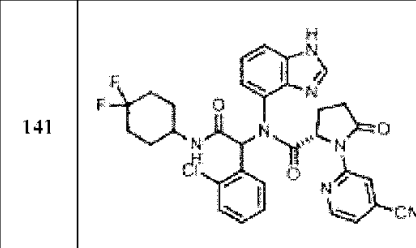
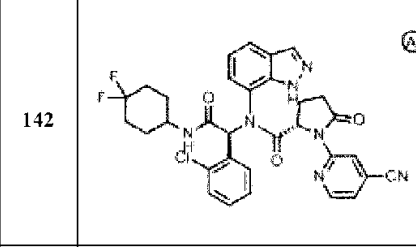
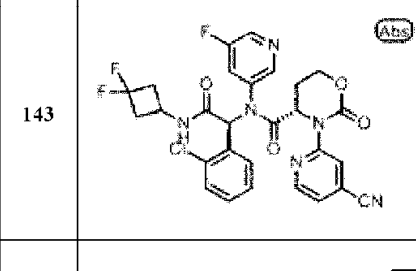
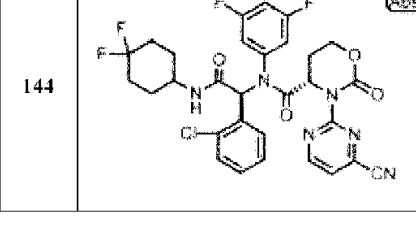
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

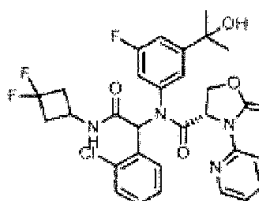
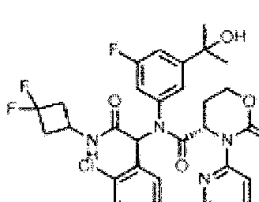
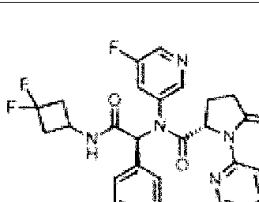
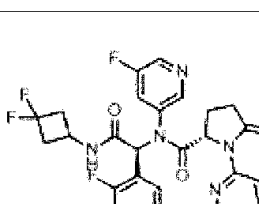
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

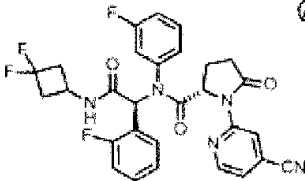
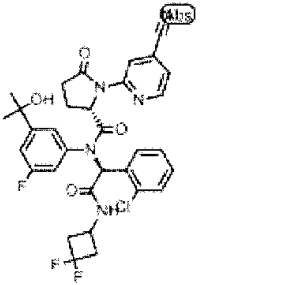
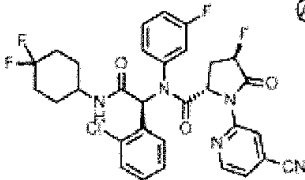
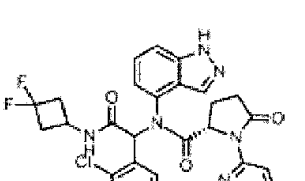
121	 <chem>Oc1c[nH]c2c(c1)nc3ccccc3n2C(=O)N(c4ccccc4C(=O)N5C(F)(F)CCCC5)c6ccccc6C(=O)N7C(F)CCCC7</chem>	(Abs)
122	 <chem>Oc1c[nH]c2c(c1)nc3ccccc3n2C(=O)N(c4ccccc4C(=O)N5C(F)(F)CCCC5)c6ccccc6C(=O)N7C(F)CCCC7</chem>	(Abs)
123	 <chem>Oc1c[nH]c2c(c1)nc3ccccc3n2C(=O)N(c4ccccc4C(=O)N5C(F)(F)CCCC5)c6ccccc6C(=O)N7C(F)CCCC7</chem>	(Abs)
124	 <chem>Oc1c[nH]c2c(c1)nc3ccccc3n2C(=O)N(c4ccccc4C(=O)N5C(F)(F)CCCC5)c6ccccc6C(=O)N7C(F)CCCC7</chem>	(Abs)

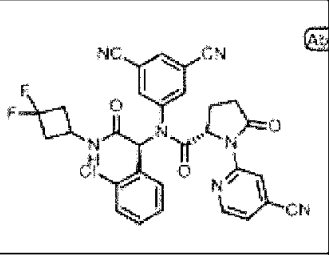
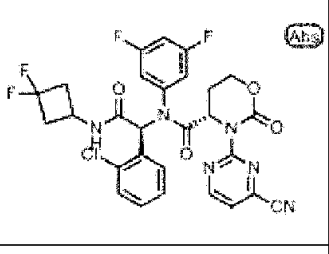
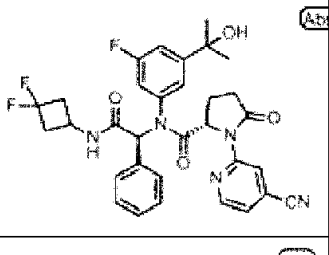
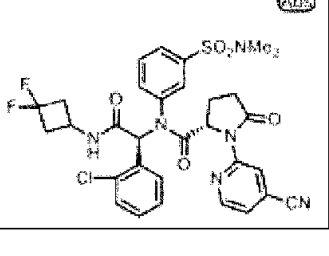
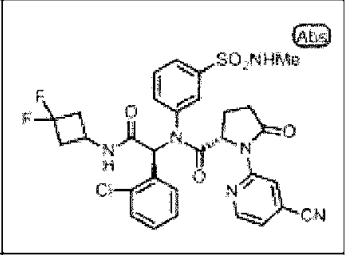
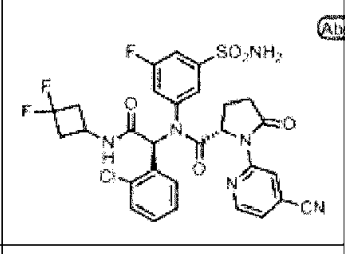
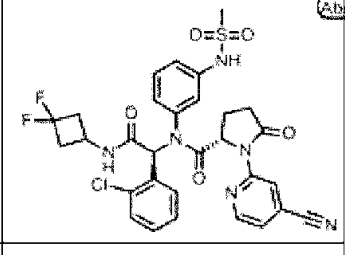
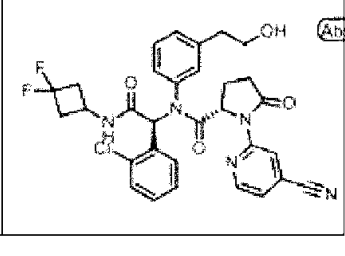
125	
126	
127	
128	

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

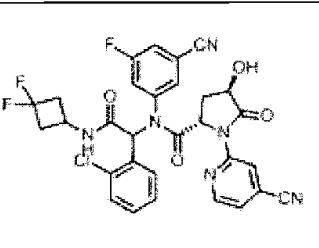
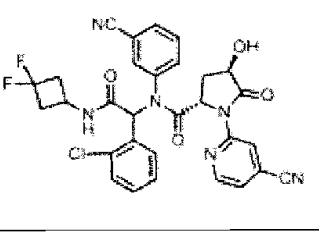
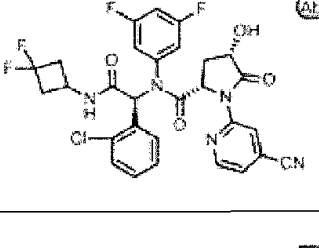
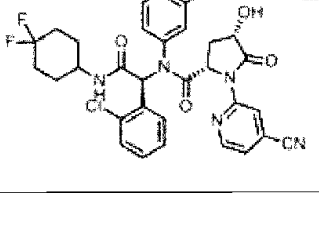
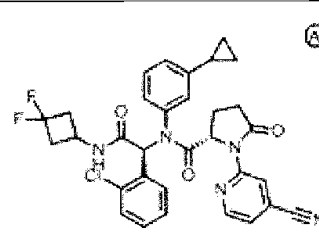
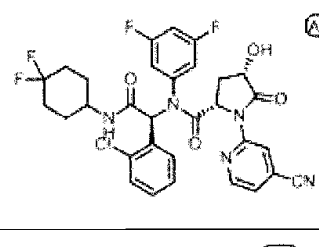
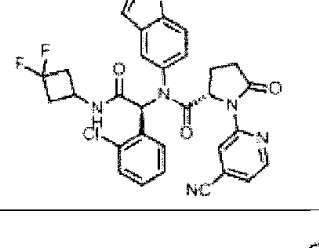
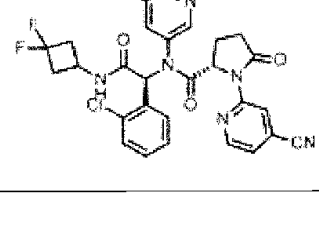
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

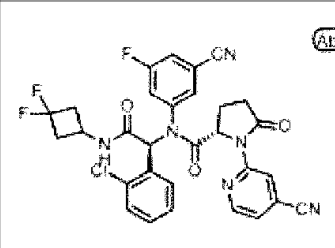
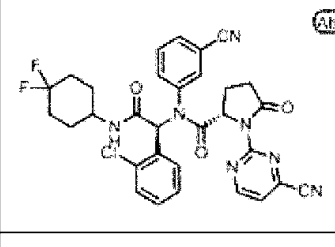
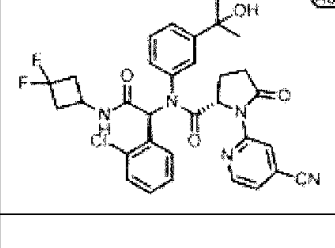
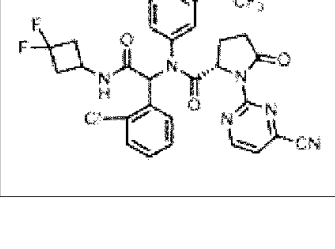
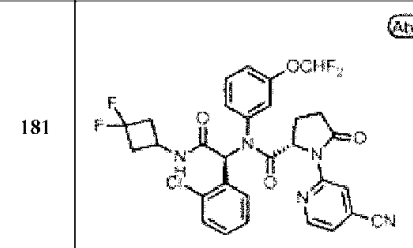
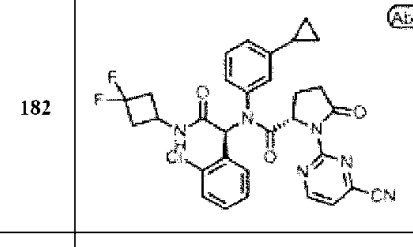
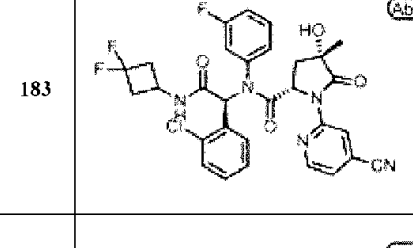
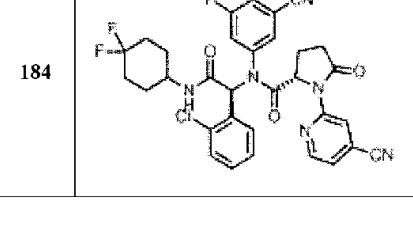
145	
146	 (Abs)
147	 (At)
148	 (At)

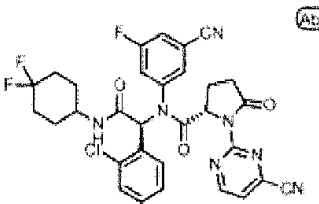
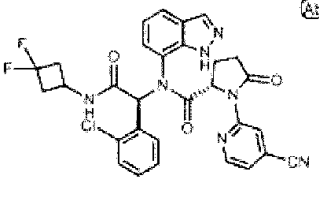
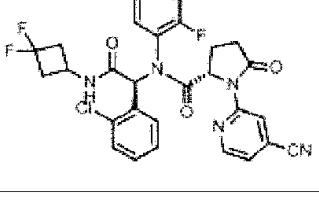
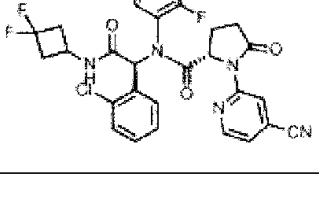
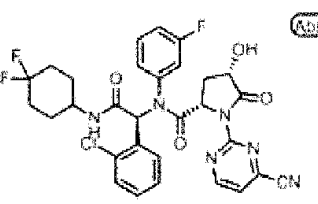
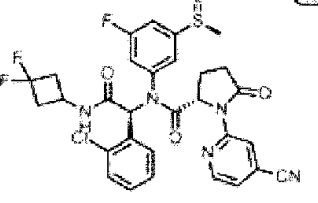
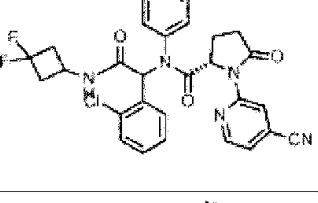
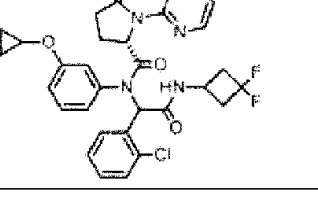
149	
150	
151	
152	

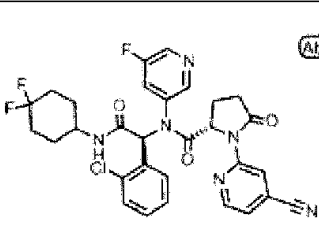
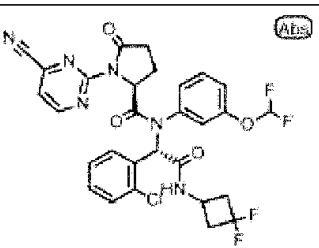
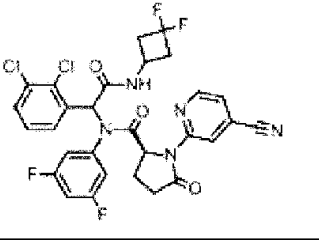
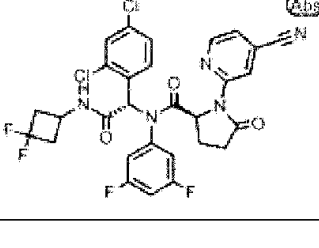
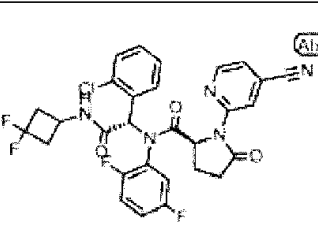
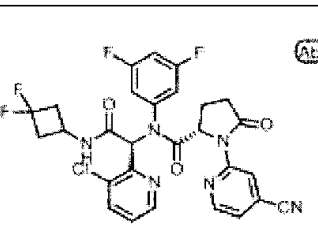
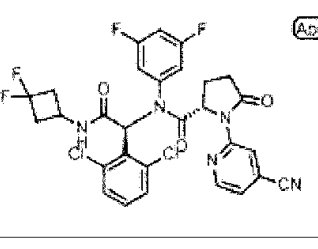
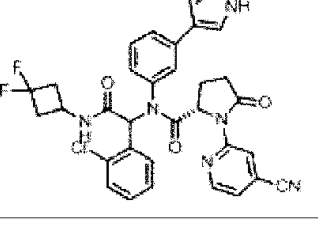
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

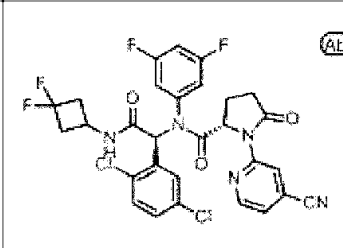
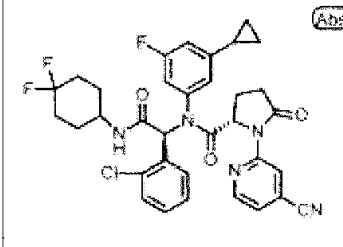
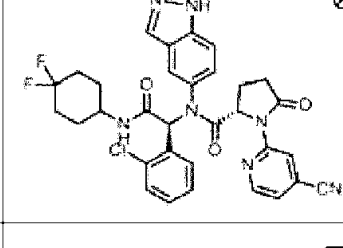
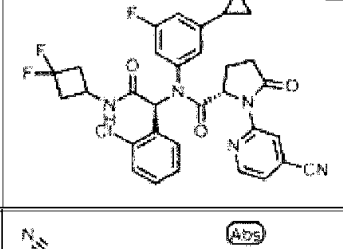
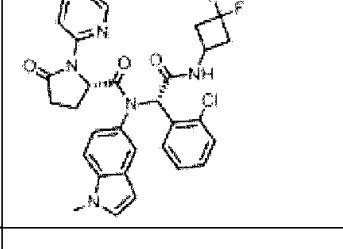
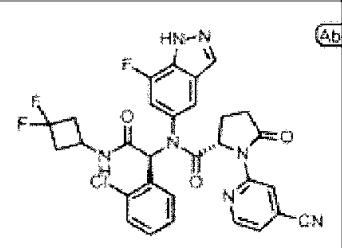
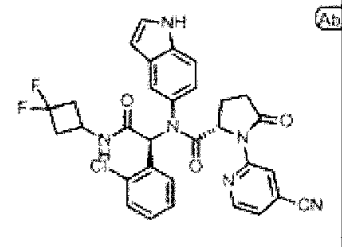
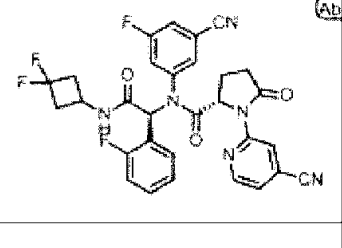
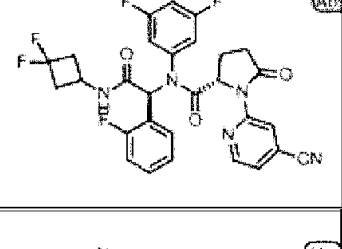
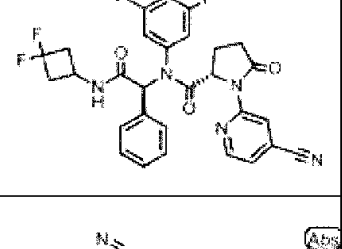
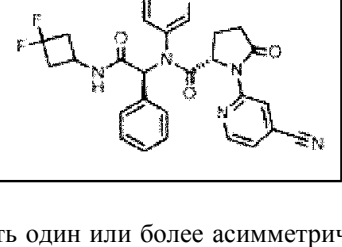
161	 (Abs)
162	 (Abs)
163	 (Abs)
164	 (Abs)
165	 (Abs)
166	 (Abs)
167	 (Abs)
168	 (Abs)

169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

201	
202	
203	
204	
209	
210	
205	
206	
207	
208	
211	
212	

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более асимметрический центр и, следовательно, существовать в виде рацематов, рацемических смесей, скалемических смесей и диастереомерных смесей, а также отдельных энантиомеров или частных стереоизомеров, которые являются практически свободными от другого возможного энантиомера или стереоизомера. Термин "практически свободный от других стереоизомеров", который используют в данном документе, обозначает препарат, обогащенный соединением, которое имеет выбранную стереохимию по одному или более выбранному стереоцентру на по меньшей мере около 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Термин "обогащенный" обозначает то, что по меньшей мере обозначенное процентное содержание препарата представляет собой соединение, которое имеет выбранную стереохимию по одному или более выбранному стереоцентру. Способы получения или синтезирование частного энантиомера или стереоизомера в случае данного соединения известны в текущем уровне техники и могут быть применены практически по отно-

шению к конечным соединениям или по отношению к исходному материалу или интермедиатам.

Если не указано иное, при условии, что раскрытое соединение называют или изображают с помощью структуры без определения стереохимии и имеет один или более хиральный центр, само собой разумеется, что это используется для представления всех возможных стереоизомеров соединения.

Для получения, очистки и/или обработки соответствующей соли активного соединения может быть удобной или желательной, например, фармацевтически приемлемая соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, $-\text{COOH}$ может быть $-\text{COO}^-$), то соль может быть образована подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов содержат, но без ограничения ими, ионы щелочных металлов, таких как Na^+ и K^+ , щелочноземельные катионы, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} . Примеры подходящих органических катионов содержат, но без ограничения ими, ион аммония (т.е. NH_4^+) и замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Примеры отдельных подходящих замещенных ионов аммония представляют собой полученные из этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером четвертичного иона аммония в общем виде является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, $-\text{NH}_2$ может быть $-\text{NH}_3^+$), то соль может быть образована подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов содержат, но без ограничения ими, полученные из неорганических кислот: хлористоводородной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, сернокислой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

Примеры подходящих органических анионов содержат, но без ограничения ими, полученные из органических кислот: 2-ацетиоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорульфоновой, коричной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, палмовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов содержат, но без ограничения ими, полученные из полимерных кислот: дигалловой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

Если не указано иное, то ссылка на конкретное соединение также содержит их солевые формы.

Примеры

Химическое название каждого соединения, описанного ниже, получают с помощью программного обеспечения ChemBioOffice.

DCM = дихлорметан

TEA = триэтиламин

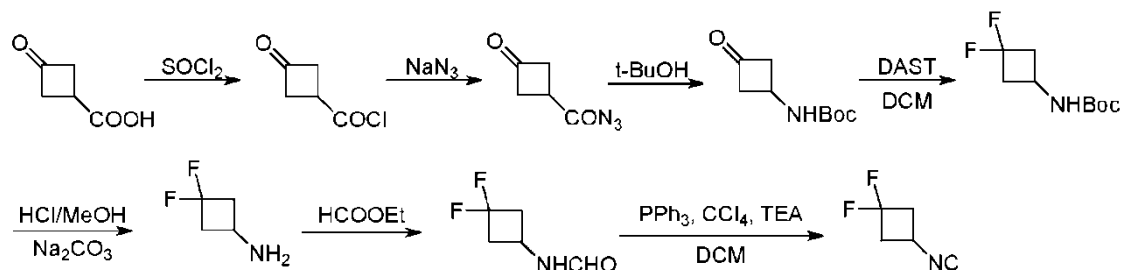
DPPEA = дифенилфосфорилизид

TFA = трифторуксусная кислота

DIPEA = *N,N*-Диизопропилэтиламин

TFAA = трифторуксусный ангидрид

Общие методики получения 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутана
Способ А



Этап А. Трет-бутил 3-оксоциклобутилкарбамат.

К раствору 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (10 г, 88 ммоль) в сухом DCM (60 мл) при 0°C по каплям добавляют SOCl_2 (20 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч и затем выпаривают под вакуумом. Полученную смесь дважды совместно выпаривают с толуолом (2×8 мл) и осадок растворяют в ацетоне (30 мл) с последующим добавлением по каплям к раствору NaN_3 (12 г, 185,0 ммоль) в H_2O (35 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивают еще в течение 1 ч, а затем быстро охлаждают льдом (110 г). Полученную смесь экстрагируют Et_2O (2×100 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Mg_2SO_4 и концентрируют до около 15

мл раствора. Толуол (2×30 мл) добавляют в осадок, а смесь дважды совместно выпаривают для удаления Et₂O (каждый раз оставляют около 30 мл раствора для того, чтобы предотвратить взрыв). Полученный раствор толуола нагревают до 90°C, пока не прекращается выделение N₂. Далее в реакционную смесь добавляют 40 мл t-BuOH и полученную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждают и концентрируют. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., от 7:1 до 5:1) в качестве элюента для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 186,1 (M+1)⁺.

Этап В. Трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат.

К раствору трет-бутил-3-оксоцикло-бутилкарбамата (2,56 г, 111,07 ммоль) в сухом DCM (190 мл), DAST (трифторид диэтиламинсера) (41,0 мл, 222,14 ммоль) добавляют по каплям при 0°C под атмосферой N₂. Смесь затем оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь медленно добавляют в предварительно охлажденный насыщенный водн. раствор NaHCO₃ и экстрагируют DCM (3×200 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным MgSO₄ и концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., 15:1) в качестве элюента для получения желаемого продукта. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,79 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58-2,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 208,1 (M+1)⁺.

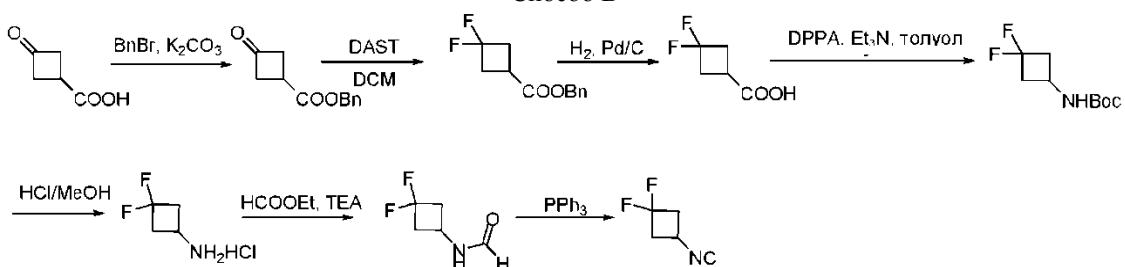
Этап С. N-(3,3-дифторциклобутил)формамид.

К раствору MeOH (170 мл) и CH₃COCl (65 мл) добавляют трет-бутил-3,3-дифтор-циклобутилкарбамат (12,1 г, 58,42 ммоль) одной порцией по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, а затем оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют и растворяют в H₂O (200 мл). Полученную смесь экстрагируют помощью Et₂O (150 мл), а водный слой доводят до pH=11 твердым Na₂CO₃ и экстрагируют помощью DCM (2×150 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом с использованием холодной водной бани (<20°C). Осадок растворяют в HCOOEt (90 мл) и переносят в закрытую напорную трубку. Эту реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., от 1:1 до 1:3) в качестве элюента для получения желаемого продукта. MS: 136,1 (M+1)⁺.

Этап D. 1,1-Дифтор-3-изоцианоциклобутан.

К раствору N-(3,3-дифторциклобутил)-формамида (2,0 г, 14,81 ммоль) и PPh₃ (4,27 г, 16,29 ммоль) в DCM (35 мл) добавляют CCl₄ (1,43 мл, 14,81 ммоль) и TEA (2,06 мл, 14,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение ночи под атмосферой N₂. Полученную смесь выпаривают под вакуумом при 0°C. Осадок суспендируют в Et₂O (25 мл) при 0°C в течение 30 мин, а затем фильтруют. Фильтрат выпаривают до около 5 мл при 0°C при пониженном давлении. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием Et₂O в качестве элюента для получения желаемого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах.

Способ В



Этап А. Бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилат.

Смесь 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (5 г, 44 ммоль), карбоната калия (12 г, 88 ммоль) и бензилбромид (11,2 г, 66 ммоль) в ацетоне (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении, а осадок разделяют между этилацетатом и водой. Связанные органические слои высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Осадок очищают с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом от 100% гексан до 96% гексана/EtOAc для получения желаемого соединения. ¹H NMR(400 МГц, CDCl₃): δ 7,45-7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 3H).

Этап В. Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат.

К раствору бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (1,23 г, 6,03 ммоль) в DCM (35 мл) добавляют DAST (0,8 мл, 6,03 ммоль) по каплям под атмосферой азота. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавляют DCM. После последовательных промывок насыщенным бикарбонатом натрия, 1 н водн. хлористоводородной кислотой и раствором соли органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле с 93% гексана/EtOAc в качестве элюента для получения желаемого

соединения, такого как масло. ^1H NMR(400 МГц, CDCl_3): δ 7,47-7,27 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 4H).

Этап С. 3,3-Дифторциклобутанкарбоновая кислота.

Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат (0,84 г, 3,72 ммоль) растворяют в этаноле (40 мл) и добавляют приблизительно 0,02 г палладия на активированном угле. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч под атмосферой H_2 , а затем фильтруют через слой целита. Фильтраты концентрируют и высушивают под вакуумом для получения желаемого соединения. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 3,16-2,55 (m, 5H).

Этап D. Трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат.

Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоновую кислоту (3,7 г, 27,3 ммоль), DPPA (7,87 г, 27 ммоль) и TEA (2,87 г, 28,4 ммоль) растворяют в *t*-BuOH (25 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч, а затем разбавляют этилацетатом (около 200 мл). Органическую фазу дважды промывают 5% лимонной кислотой и насыщенным гидрокарбонатом натрия соответственно, высушивают над безводным Mg_2SO_4 и выпаривают при пониженном давлении. Осадок очищают с помощью хроматографии на силикагеле с 50% гексана/EtOAc для получения желаемого продукта. MS: 208,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап E. Гидрохлорид 3,3-дифторциклобутанамина.

В холодный раствор MeOH (170 мл) и CH_3COCl (65 мл) добавляют трет-бутил-3,3-дифторциклобутилкарбамат (12,1 г, 58,4 ммоль) по каплям при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, а затем оставляют нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1,5 ч, а затем концентрируют для получения сырого продукта, который осаждают в эфире для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 108,1 ($\text{M}+1$)⁺.

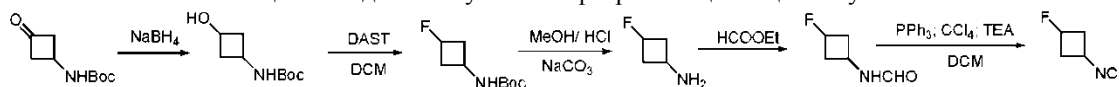
Этап F. N-(3,3-дифторциклобутил)формамид.

Смесь гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (6,5 г, 60,7 ммоль) и TEA (3 экв.) в HCOOEt (90 мл) перемешивают при 80°C в течение ночи в закрытой напорной трубке. Растворитель удаляют под вакуумом, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с от 50% петролейного эфира/EtOAc до 25% петролейного эфира/EtOAc для получения желаемого продукта. ^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,54 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 4,16-3,84 (m, 1H), 3,06-2,73 (m, 2H), 2,72-2,33 (m, 2H). MS: 136,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап G. 1,1-Дифтор-3-изоцианоциклобутан.

Соединение синтезируют таким образом, как показано на этапе D способа А, изложенного выше.

Общие методики получения 1-фтор-3-изоцианоциклобутана



Этап А. Трет-бутил 3-гидроксициклобутилкарбамат.

К раствору трет-бутил-3-оксоциклобутилкарбамата (2 г, 10,8 ммоль, 2 экв.) в EtOH (20 мл) добавляют NaBH_4 (204 мг, 1 экв.) при 0°C. Смесь затем оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Смесь концентрируют под вакуумом, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., 2:1 к чистому EtOAc) в качестве элюента для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 188,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап В. Трет-бутил 3-фторциклобутилкарбамат.

К раствору трет-бутил-3-гидроксициклобутилкарбамата (1 г, 5,35 ммоль) в сухом DCM (20 мл) при -70°C по каплям добавляют DAST (1 г, 0,85 мл, 1,17 экв.) под атмосферой N_2 . Смесь затем медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь промывают разбавленным водн. NaHCO_3 . Органический слой высушивают над безводным Mg_2SO_4 и концентрируют. Осадок очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., от 20:1 до 2:1) в качестве элюента для получения белого твердого вещества в качестве желаемого продукта. MS: 190,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап С. 3-Фторциклобутанамин.

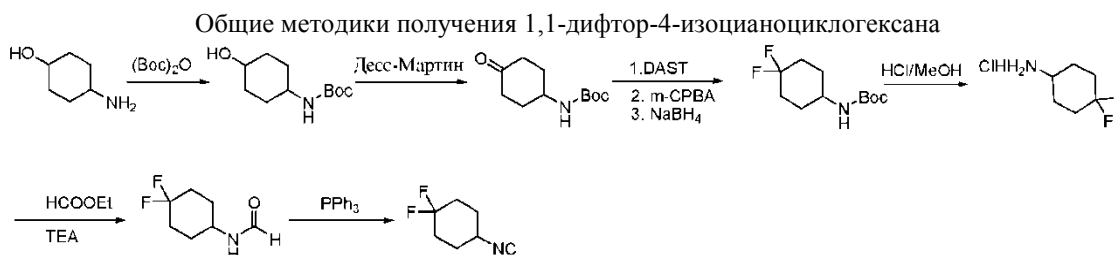
Соединение синтезируют таким образом, как показано на этапе E способа А, изложенного выше.

Этап D. N-(3-фторциклобутил)формамид.

Соединение синтезируют таким образом, как показано на этапе F способа А, изложенного выше. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 5,94-5,89 (brs, 1H), 5,32-5,25 (m, 0,5H), 5,18-5,11 (m, 0,5H), 4,63-4,42 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

Этап E. 1-Фтор-3-изоцианоциклобутан.

Соединение синтезируют с использованием общей методики так же, как на этапе G в способе А, изложенном выше.



Этап А. Трет-бутил 4-гидроксициклогексилкарбамат.

К раствору 4-аминоциклогексанола (23 г, 0,2 моль) и Et_3N (60 г, 0,6 моль) в THF (230 мл) добавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (87 г, 0,4 моль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а осадок экстрагируют с помощью EtOAc (3×200 мл). Связанные органические слои промывают водой (2×200 мл) и раствором соли (200 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM/MeOH (об./об., 20:1) для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 216,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап В. Трет-бутил-4-оксоциклогексилкарбамат.

К раствору трет-бутил-4-гидроксициклогексилкарбамата (10,0 г, 46,5 ммоль) в DCM (100 мл) добавляют периодинан Десса-Мартина (39,4 г, 92,9 ммоль) по частям. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, быстро охлаждают водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют DCM (3×100 мл). Связанные органические слои промывают водой (2×100 мл) и раствором соли (100 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., 10:1) для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества.

Этап С. Трет-бутил 4,4-дифторциклогексилкарбамат.

К раствору трет-бутил-4-оксоциклогексилкарбамата (2,13 г, 10 ммоль) в сухом DCM (25 мл) добавляют DAST (2,58 г, 16 ммоль) по каплям при -5°C под атмосферой азота. После добавления, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь медленно выливают в ледяную воду и экстрагируют DCM (3×100 мл). Связанные органические слои промывают 2 н водн. NaHCO_3 и раствором соли, высушивают над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием петролейного эфира/EtOAc (об./об., 5:1) в качестве элюента для получения смеси указанного в заголовке соединения (~70%) и побочного продукта, трет-бутил 4-фторциклогекс-3-енилкарбамата (~30%), в виде светлого желтого твердого вещества.

К вышеуказанным смесям (2,52 г, 10,7 ммоль) в DCM (25 мл) добавляют m-CPBA (2,20 г, 12,9 ммоль) по частям при 0°C , при этом сохраняя внутреннюю температуру ниже 5°C . После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют насыщенный водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8,0 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 40 мин, а затем экстрагируют с помощью DCM (3×5,0 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и выпаривают под вакуумом. Осадок используют непосредственно в следующем этапе без дополнительной очистки.

К вышеуказанному осадку в MeOH (15 мл) добавляют NaBH_4 (0,202 г, 5,35 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Для охлаждения реакция при 0°C по каплям добавляют воду (0,38 г). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием DCM в качестве элюента для получения чистого соединения в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 4,46 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,25-1,69 (m, 6H), 1,61-1,20 (m, 11H). MS: 236,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап D. Гидрохлорид 4,4-дифторциклогексанамина.

Смесь трет-бутил-4,4-дифторциклогексилкарбамата (6,0 г, 25,5 ммоль) и 6 н HCl/MeOH (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют для получения сырого продукта, который используют непосредственно в следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 4,89 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). MS: 136,1 ($\text{M}+1$)⁺.

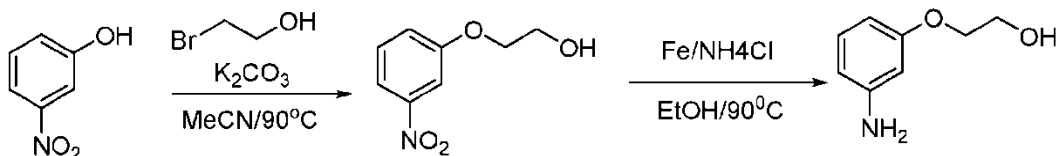
Этап E. N-(4,4-дифторциклогексил)формамид.

Смесь 4,4-дифторциклогексанамина (сырой, 3,4 г, 25,2 ммоль), TEA (3 экв.) и этилформиата (35 мл) перемешивают при 110°C в течение ночи в герметичной емкости. Растворитель удаляют, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии с использованием DCM/MeOH (об./об., 10:1) в качестве элюента для получения желаемого продукта. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,54-2,19 (m, 1H), 2,15-1,39 (m, 7H). MS: 164,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап F. 1,1-Дифтор-4-изоцианоциклогексан.

Смесь N-(4,4-дифторциклогексил)-формамида (2,5 г, 15,3 ммоль), PPh_3 (4,4 г, 16,8 ммоль), CCl_4 (2,3 г, 15,1 ммоль), Et_3N (1,5 г, 14,9 ммоль) и DCM (50 мл) нагревают до 45°C и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь выпаривают под вакуумом, а осадок суспендируют в Et_2O (125 мл) при 0°C . Фильтрат концентрируют и осадок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле элюированием с Et_2O для получения желаемого продукта в виде желтого масла, которое используют непосредственно в следующих этапах.

Общие методики получения 2-(3-аминофенокси)этанола



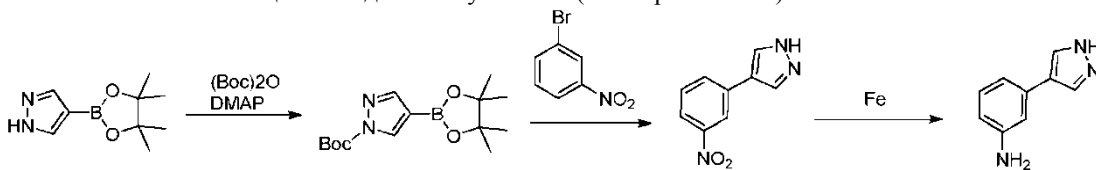
Этап A. 2-(3-Нитрофенокси)этанол.

Суспензию 3-нитрофенола (1 г, 7,2 ммоль), 2-бромэтанола (1,2 г, 9,6 ммоль) и K_2CO_3 (2 г, 14,4 ммоль) в MeCN (12 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. Осадок собирают с помощью фильтрования для получения первой порции продукта. Фильтрат концентрируют, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии для получения другой порции желаемого продукта в виде желтого твердого вещества.

Этап B. 2-(3-Аминофенокси)этанол.

К раствору 2-(3-нитрофенокси)этанола (500 мг, 2,7 ммоль) и NH_4Cl (720 мг, 13,5 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляют железный порошок (900 мг, 16,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивают при 90°C в течение 6 ч и соответственно охлаждают. Смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии в виде желтого твердого вещества. MS: 154,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Общие методики получения 3-(1H-пиразол-4-ил)анилина



Этап A. Трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразола (500 мг, 2,57 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (672 мг, 3,08 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляют DMAP (63 мг, 0,52 ммоль) в одной порции. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем разделяют между EtOAc и насыщенным водн. NH_4Cl . Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют до получения сырого продукта.

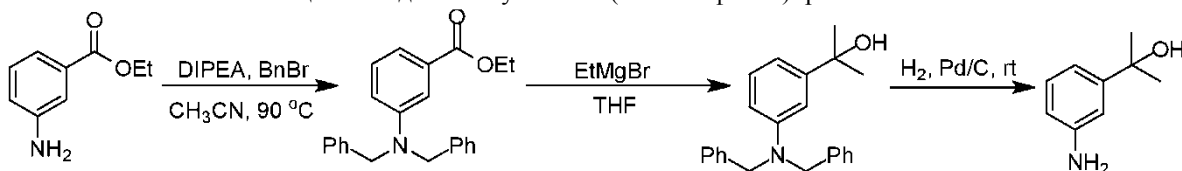
Этап B. 4-(3-Нитрофенил)-1H-пиразол.

К раствору трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (300 мг, 0,82 ммоль), 1-бром-3-нитробензол (137 мг, 0,68 ммоль) и Na_2CO_3 (216 мг, 2,04 ммоль) в DME/ H_2O (5 мл/1 мл) под N_2 , добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (24 мг, 0,034 ммоль). Смесь перемешивают при 85°C в течение ночи, и затем быстро охлаждают H_2O . Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×25 мл). Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 190,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап C. 3-(1H-пиразол-4-ил)анилин.

Железный порошок (296 мг, 5,30 ммоль) добавляют к раствору 4-(3-нитрофенил)-1H-пиразола (200 мг, 1,06 ммоль) в AcOH/EtOH (2 мл/3 мл). Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 6 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют сквозь целит. Осадок на фильтре промывают H_2O . Фильтрат нейтрализуют 1 н NaOH до pH=8 и экстрагируют с помощью EtOAc (3×30 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 160,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Общие методики получения 2-(3-аминофенил)пропан-2-ол



Этап А. Этил 3-(дибензиламино)бензоат 2.

К раствору этил-3-аминобензоата (2 г, 0,012 ммоль) и Et_3N (5,26 мл, 0,036 ммоль) в CH_3CN (30 мл) добавляют BnBr (4,32 мл, 0,036 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь концентрируют досуха под вакуумом, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии ($\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1$ в качестве элюента) для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 346,1 ($\text{M}+1$)⁺.

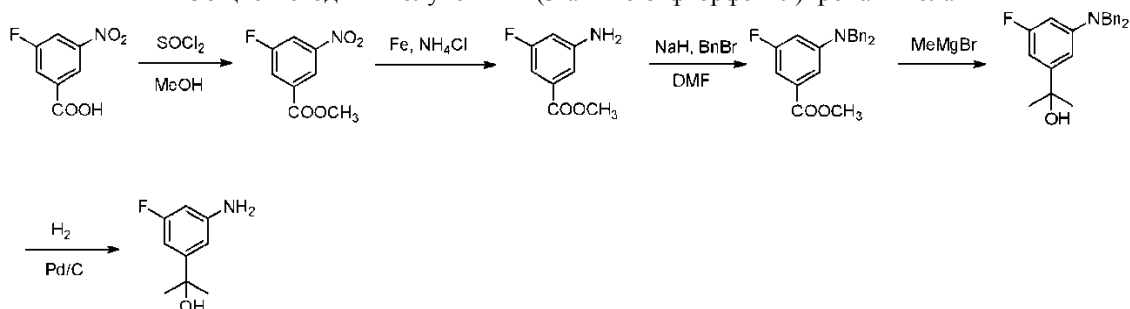
Этап В. 2-(3-(дибензиламино)фенил)пропан-2-ол.

К раствору этил-3-(дибензиламино)бензоата (1,85 г, 5,58 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0°C под атмосферой азота добавляют MeMgBr (3 М р-р в THF, 5,58 мл, 16,7 ммоль) по каплям за 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и быстро охлаждают с помощью добавления насыщенного NH_4Cl . Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Связанные органические слои промывают NaHCO_3 , водой и раствором соли, высушивают над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, а затем концентрируют досуха. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии ($\text{PE}:\text{EtOAc}=2:1$ в качестве элюента) для получения желаемого продукта в виде бесцветного масла. MS: 332,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап С. 2-(3-аминофенил)пропан-2-ол.

К раствору 2-(3-(дибензиламино)фенил)пропан-2-ола (268 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют 10% Pd/C (27 мг) одной порцией. Реакционную смесь гидрируют при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой водорода. Катализатор отфильтровывают сквозь целит, а фильтрат концентрируют досуха. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии ($\text{PE}:\text{EtOAc}=1:2$ в качестве элюента) для получения желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS: 152,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Общие методики получения 2-(3-амино-5-фторфенил)пропан-2-ола



Этап А. Метил 3-фтор-5-нитробензоат.

Хлорид тионила (488 мг, 4,1 ммоль) добавляют по каплям к раствору 3-фтор-5-нитробензойной кислоты (500 мг, 2,7 ммоль) в сухом метаноле (10 мл) при 0°C под атмосферой азота. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для получения соответствующего гидрохлорида сложного метилового эфира в виде воскообразного твердого вещества, которое используют непосредственно в следующих этапах. MS: 200 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап В. Метил 3-амино-5-фторбензоат.

К раствору метил 3-фтор-5-нитробензоата (400 мг, 2 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют железный порошок (560 мг, 10 ммоль) и хлорид аммония (540 мг, 10 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси смесь фильтруют сквозь целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения желаемого продукта. MS: 170 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап С. Метил 3-(дибензиламино)-5-фторбензоат.

К раствору метил 3-амино-5-фторбензоата (440 мг, 2,6 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляют NaH (187 мг, 7,8 ммоль) по частям с последующим добавлением бензилбромид (1,1 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 350 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап D. 2-(3-(Дибензиламино)-5-фторфенил)пропан-2-ол.

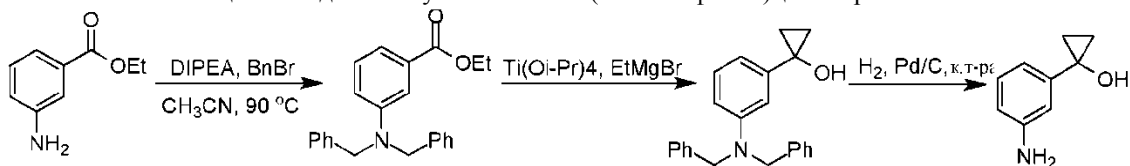
Бромид метилмагния (1М в THF, 2,4 мл, 2,4 ммоль) растворяют в THF (5 мл) и помещают в ледяную баню. Затем в реакционную смесь медленно добавляют метил-3-(дибензиламино)-5-фторбензоат (280 мг, 0,8 ммоль) в THF (5 мл). Эту смесь перемешивают в течение 3 ч при поддержании внутренней температуры в диапазоне от 15 до 25°C. Затем смесь охлаждают до 0°C, обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле для получения желаемого продукта. MS: 350 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап Е. 2-(3-Амино-5-фторфенил)пропан-2-ол.

К раствору 2-(3-(дибензиламино)-5-фторфенил)пропан-2-ола (150 мг, 0,43 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют 10 % Pd/C (15 мг) под атмосферой водорода. Реакционную смесь перемешивают при комнат-

ной температуре в течение 16 ч. Суспензию затем фильтруют сквозь целит, а фильтрат концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 170 (M+1)⁺.

Общие методики получения этил-1-(3-аминофенил)циклопропанола



Этап А. Этил 3-(дибензиламино)бензоат.

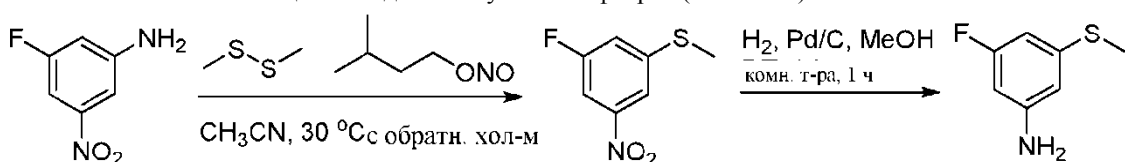
К раствору этил-3-аминобензоата (2 г, 0,012 ммоль) и Et₃N (5,26 мл, 0,036 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляют BnBr (4,32 мл, 0,036 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч и охлаждают до комнатной температуры. Смесь концентрируют под вакуумом и для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 346,1 (M+1)⁺.

Этап В. 1-(3-(Дибензиламино)фенил)циклопропанол. К раствору этил 3-(дибензиламино)бензоата (1,85 г, 5,58 ммоль) в безводном THF (20 мл) при комнатной температуре под N₂ добавляют тетраизопропоксид титана (0,25 мл, 0,84 ммоль) по каплям за 10 мин. После один часа перемешивания, по каплям за 30 мин добавляют EtMgBr (THF раствор, 4,1 мл, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь быстро охлаждают с помощью добавления насыщенного водн. NH₄Cl, и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Связанные органические слои промывают NaHCO₃, водой и раствором соли, высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии (PE:EtOAc=5:1 в качестве элюента) для получения желаемого продукта в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 5H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,61-6,56 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 1,17-1,13 (m, 2H), 0,93-0,90 (m, 2H). MS: 330,1 (M+1)⁺.

Этап С. Этил 1-(3-аминофенил)циклопропанол.

К раствору 1-(3-(дибензиламино)фенил)циклопропанола (1,8 г, 5,45 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляют одной порцией 10% Pd/C (200 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение ночи. Суспензию фильтруют сквозь целит, а фильтрат концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии (PE:EtOAc=2:1 в качестве элюента) для получения желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,10 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,69 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H). MS: 150,1 (M+1)⁺.

Общие методики получения 3-фтор-5-(метилтио)анилина



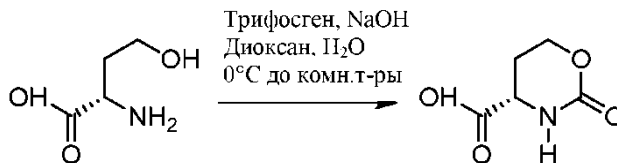
Этап А. (3-Фтор-5-нитрофенил)(метил)сульфан.

Раствор 3-фтор-5-нитроанилина (200 мг, 1,28 ммоль), 1,2-диметилдисульфана (121 мг, 1,29 ммоль) и CH₃CN (3 мл) перемешивают при 30 °C. Беспримесный нитрит изоамила (150 мг, 1,28 ммоль) медленно добавляют с использованием шприца за 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревают с обратным холодильником за 10 мин и поддерживают при слабом кипении до тех пор, пока не прекращается выделение N₂ (30-60 мин). Реакционную смесь охлаждают, а растворитель удаляют под вакуумом для получения темного масла. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии для получения желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

Этап В. 3-Фтор-5-(метилтио)анилин.

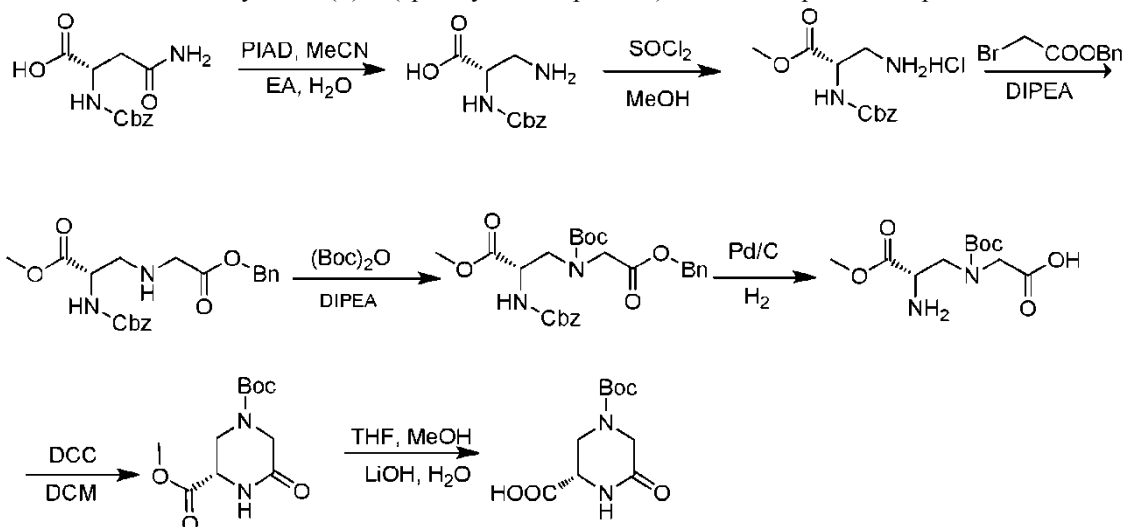
К раствору (3-фтор-5-нитрофенил)(метил)сульфана (90 мг, 0,48 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют 10% Pd/C (9 мг) одной порцией. Полученный смесь продувают трижды H₂ и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Суспензию фильтруют сквозь целит, а осадок на фильтре промывают MeOH (5 мл). Фильтрат концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах. MS: 158,0 (M+1)⁺.

Общая методика получения (S)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоновой кислоты



К смеси (S)-2-амино-4-гидроксибутановой кислоты (10 г, 84,0 ммоль) и 250 мл водн. NaOH (2 моль/л, 20,4 г, 510 ммоль) при 0°C добавляют раствор трифосгена в диоксане (25,3 г в 125 мл диоксан) по каплям за 1 ч. Во время добавления внутреннюю температуру держат ниже 5°C. Смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом с последующим добавлением 200 мл CH₃CN. Полученную смесь затем нагревают до 60°C и энергично перемешивают в течение 0,5 ч. Горячую смесь сразу же фильтруют. Фильтрат затем концентрируют до 100 мл и желаемый продукт высаживают. Сырой продукт собирают с помощью фильтрования и используют непосредственно в следующем этапе без дополнительной очистки. MS: 146,0 (M+1)⁺.

Общая методика получения (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-оксопиперазин-2-карбоновой кислоты



Этап А. (S)-3-Амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановая кислота.

К смеси (S)-4-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутановой кислоты (3 г, 11,3 ммоль) в MeCN (20 мл), EtOAc (20 мл) и H₂O (10 мл) добавляют PIAD (4,38 г, 13,5 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта. MS: 239,1 (M+1)⁺.

Этап В. Гидрохлорид (S)-метил 3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата.

К перемешиваемому раствору MeOH (50 мл) добавляют SOCl₂ (5 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, перед тем, как добавляют (S)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановую кислоту (2,6 г, 10 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта. MS: 253,1 (M+1)⁺.

Этап С. (S)-Метил 3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат.

К раствору гидрохлорида (S)-метил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (2,6 г, 0,01 моль) в THF (40 мл) добавляют DIPEA (4,0 г, 0,03 моль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин с последующим добавлением бензил-2-бромацетата (4,7 г, 0,02 моль). Затем смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь быстро охлаждают с помощью добавления H₂O, а затем экстрагируют с помощью EtOAc (3×40 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 401,2 (M+1)⁺.

Этап D. (S)-метил 3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат.

К раствору (S)-метил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (3,0 г, 7,5 ммоль) в THF (40 мл) добавляют DIPEA (2,9 г, 22,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (3,27 г, 15 ммоль). Затем смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. После остановки реакции насыщенным раствором NaHCO₃ полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×60 мл) и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помо-

щью колоночной хроматографии. MS: 501,2 (M+1)⁺.

Этап Е. (S)-2-((2-Амино-3-метокси-3-оксопропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)уксусная кислота.

К раствору (S)-метил 3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (2,5 г, 5 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют 10% Pd/C (250 мг). Смесь перемешивают под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтруют сквозь целит, а для получения желаемого продукта фильтрат концентрируют под вакуумом. MS: 277,1 (M+1)⁺.

Этап Е. (S)-1-трет-бутил 3-метил 5-оксопиперазин-1,3-дикарбоксилат.

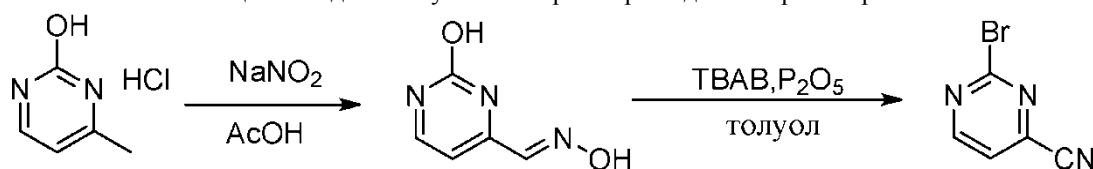
К раствору (S)-2-((2-амино-3-метокси-3-оксопропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (1,2 г, 4 ммоль) в DCM (100 мл) добавляют DCC (1,34 г, 6 ммоль) при 5°C. Смесь перемешивают при 10°C в течение 4 ч с последующим добавлением Et₃N (0,88 г, 8 ммоль).

Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем концентрируют. Осадок добавляют к EtOAc (20 мл) и фильтруют осадок. Фильтрат концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 259,1 (M+1)⁺.

Этап F. (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-оксопиперазин-2-карбоновая кислота.

К смеси (S)-1-трет-бутил 3-метил-5-оксопиперазин-1,3-дикарбоксилата (500 мг, 1,9 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (20 мл) добавляют раствор LiOH·H₂O (159 мг, 3,8 ммоль) в H₂O (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разделяют между EtOAc (25 мл) и H₂O. Водный слой подкисляют 2н HCl до pH 3-4, а затем экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют до получения желаемого продукта, который используют непосредственно в следующей реакции. MS: 245,1 (M+1)⁺.

Общая методика получения 2-бромпиридин-4-карбонитрила



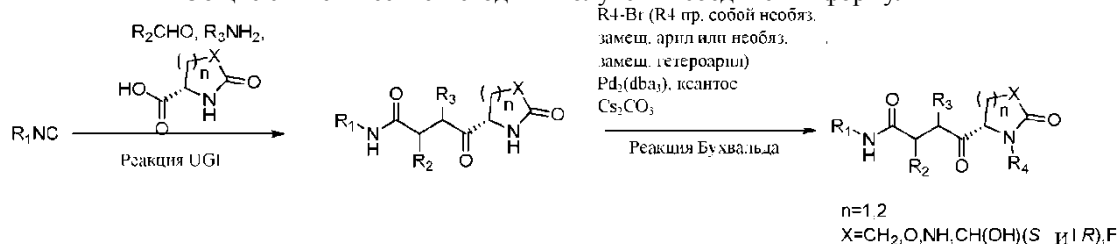
Этап А. Оксим 2-гидрокси-4-карбоксиальдегида.

Гидрохлорид 2-гидрокси-4-метилпиридина (25,0 г 171 ммоль) и нитрат натрия (17,7 мг, 260 ммоль) медленно добавляют в 200 мл 50% уксусной кислоты при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную суспензию и твердые вещества для получения желаемого продукта фильтруют, промывают водой и высушивают. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 7,92 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,43 (d, J=6,4 Гц, 1H). MS: 140,0 (M+1)⁺.

Этап В. 2-Бромпиридин-4-карбонитрил.

Смесь оксима 2-гидрокси-4-карбоксиальдегида (9 г, 28,8 ммоль), бромида тетрабутиламмония (10 г, 71,9 ммоль) и пятиокси фосфора (2 г, 14,4 ммоль) в толуоле (300 мл) перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Полученную смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют. Полученный осадок очищают с помощью колоночной хроматографии для получения желаемого соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,82 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=4,8 Гц, 1H). MS: 185,0 (M+1)⁺.

Общие синтетические методики получения соединения формулы I



Общие методики в случае реакции UGI

Смесь альдегида (3,5 ммоль) и анилина (3,5 ммоль) в MeOH (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют кислоту (3,5 ммоль), а реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 мин с последующим добавлением изоцианида (3,5 ммоль). Полученную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и быстро охлаждают H₂O. Полученную смесь разделяют между EtOAc и H₂O. Органический слой промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na₂SO₄, а затем концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью стандартного способа.

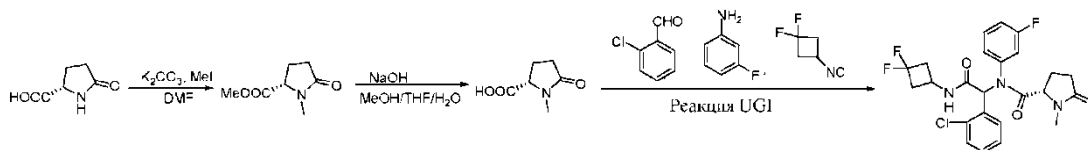
Общие методики в случае реакции Бухвальда

Смесь амина (0,30 ммоль), бромида арила (0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (129 мг, 0,39 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18 мг, 0,02 ммоль) и ксантфоса (9,4 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивают под N₂ при 80°C в

течение ночи. После фильтрации фильтрат концентрируют под вакуумом, а осадок очищают с помощью стандартного способа для получения желаемых продуктов.

Пример 1. Получение (S)-метил-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата.

Соединение 2 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола:



Этап А. (S)-метил 1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат.

К смеси (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 38,8 ммоль) в DMF (50 мл) добавляют безводный K_2CO_3 (16 г, 116 ммоль) и йодметан (16,4 г, 116 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 40°C, перемешивают в течение 24 ч и концентрируют под вакуумом. Осадок осаждают EtOAc (80 мл) и фильтруют. Осадок на фильтре промывают EtOAc (2×10 мл). Для получения желаемого продукта объединенные фильтраты концентрируют, а осадок очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. 1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,18-4,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56-2,29 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 1H). MS: 158,1 (M+1)⁺.

Этап В. (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота.

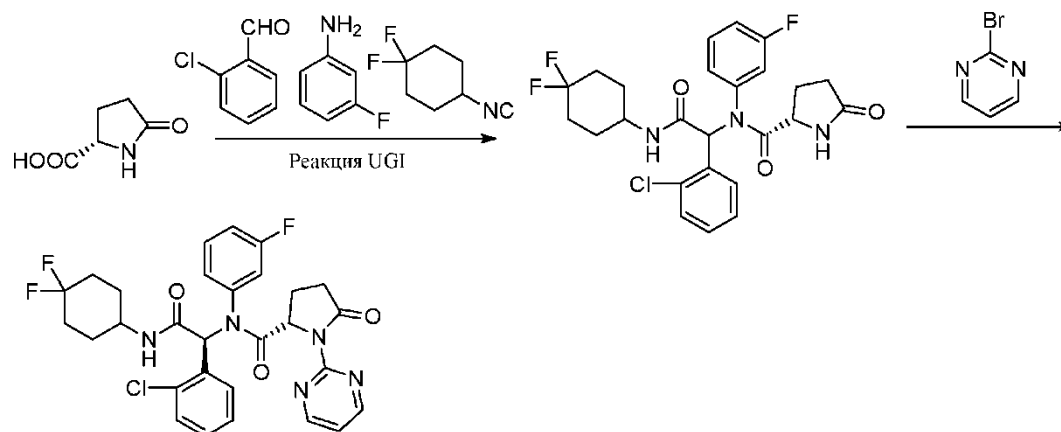
К раствору (S)-метил-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,6 г, 3,8 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляют THF (2 мл), H_2O (2 мл) и NaOH (0,45 г, 11,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем подкисляют 2 н HCl до pH=3-4 при 0°C. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×30 мл), связанные органические слои высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют для получения сырого продукта в виде желтого твердого вещества (0,8 г), которое используют непосредственно в следующих этапах. MS: 142,1 (M-1)⁻.

Этап С. Соединение 2.

2-Хлорбензальдегид (117 мг, 0,83 ммоль), 3-фторанилин (92,5 мг, 0,83 ммоль), сырую (S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (200 мг, ~60% чистота, 0,83 ммоль) и 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутан (119 мг, 90% чистота, 1,0 ммоль) используют в реакции UGI для получения желаемого продукта (диастереомерная смесь). 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,52 (d, J=4,9 Гц, 0,2H), 8,16 (m, 0,3H), 7,87-7,47 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,08-6,89 (m, 3,3H), 6,74 (d, J=6,0 Гц, 0,7H), 6,57 (m, 2H), 4,42-4,26 (m, 1,3H), 4,20-4,08 (m, 0,5H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,63-1,82 (m, 6H). MS: 494,1 (M+1)⁺.

Пример 2. Получение (S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

Соединения 3 и 4 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола.



Соединение 4.

Этап А. (S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

3-Фторанилин (86 мг, 0,78 ммоль), 2-хлорбензальдегид (109 мг, 0,78 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,78 ммоль) и 1,1-дифтор-4-изоцианоциклогексан (135 мг, 0,91 ммоль) используют в реакции UGI для получения желаемого продукта. MS: 508,1 (M+1)⁺.

Этап В. (S)-N-((S)-1-(2-Хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид.

Смесь (S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-

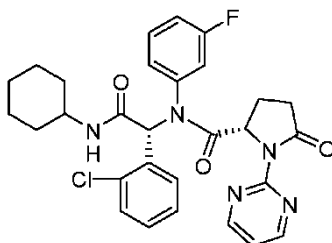
оксопирролидин-2-карбоксамида (100 мг, 0,20 ммоль), 2-бромпиридина (47 мг, 0,30 ммоль), Cs_2CO_3 (129 мг, 0,39 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг, 0,02 ммоль) и ксантфоса (9,4 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивают под N_2 при 80°C в течение ночи. После фильтрации фильтрат концентрируют под вакуумом, а для получения желаемых продуктов осадок очищают с помощью стандартного способа.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида. Соединение 4, ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09-6,87 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 7H), 1,47 (m, 2H); MS: 586,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида. Соединение 3, ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (dd, $J=4,8, 2,0$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,08 (dt, $J=11,3, 6,3$ Гц, 3H), 6,99 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,13-5,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67-2,46 (m, 1H), 2,44-2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 8H). MS: 586,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

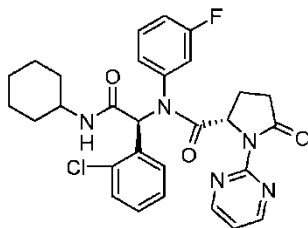
Следующие аналоги были синтезированы с помощью процедур, изложенных выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероароматического цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, или аналогичных им реагентов и растворителей, и очищенных с помощью стандартных способов.

Соединение 6:



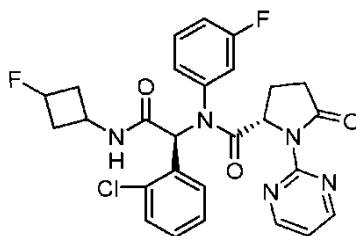
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25-6,81 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,98-3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46-1,17 (m, 4H). MS: 550,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 7:



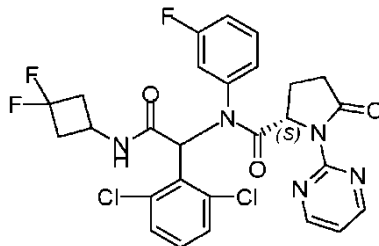
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23-6,72 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,74-4,42 (m, 1H), 3,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,19-2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 1H), 2,13-1,73 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (m, 4H). MS: 550,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 49:



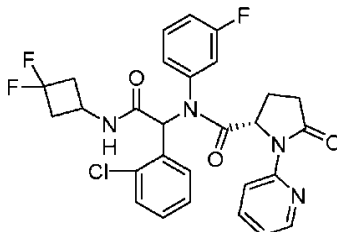
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,69 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49-6,68 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,93 (m, 3H), 2,23 (m, 8H). MS: 540,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 51:



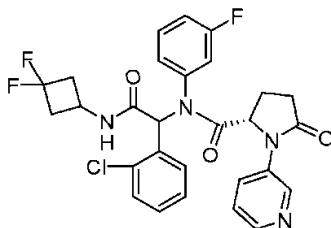
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,81 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,04-7,79 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 1H), 7,13-6,92 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,25-5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,73 (dd, $J=16,0$, 6,9 Гц, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,14-1,93 (m, 1H). MS: 592,1 ($\text{M}+1$)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

Соединение 5:



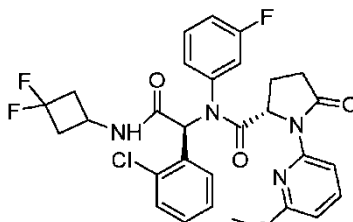
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,46-8,32 (m, 1,7H), 7,78-7,61 (m, 1,5H), 7,39 (m, 1,5H), 7,23 (m, 1,6H), 7,13-6,88 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,01-4,77 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, $J=5,5$ Гц, 0,3H), 3,13-2,75 (m, 3H), 2,61-2,22 (m, 3H), 2,17-1,90 (m, 1H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 10:



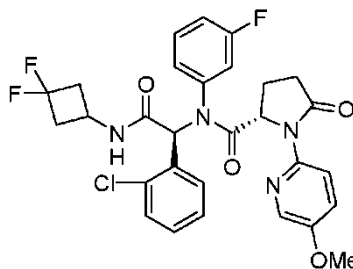
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,56 (m, 2H), 8,16 (s, 1,3H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2,6H), 7,19 (s, 1H), 7,12-6,82 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 4,26 (m, 1,3H), 3,90-3,82 (m, 0,3H), 2,87 (m, 3H), 2,64-1,98 (m, 6H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 41:



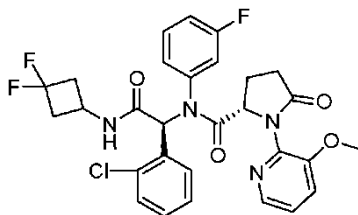
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,51 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,12 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10-2,63 (m, 3H), 2,60-2,00 (m, 5H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 26:



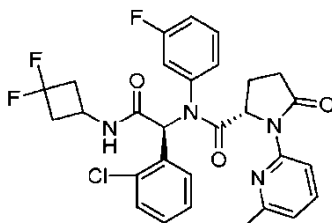
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (m, 1H), 8,05 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,25-6,78 (m, 6H), 6,38 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11-2,72 (m, 3H), 2,66-2,29 (m, 3H), 2,23-1,86 (m, 2H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 17:



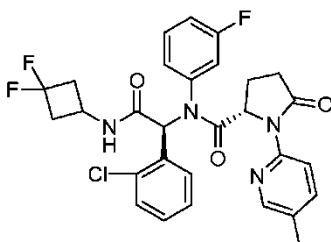
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,10-6,87 (m, 3H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 3,10-2,69 (m, 3H), 2,60-2,15 (m, 4H), 2,12-1,87 (m, 1H). MS: 587,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 28:



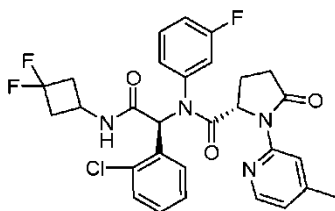
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19 (m, 1H), 7,79-7,33 (m, 3H), 7,28-7,06 (m, 4H), 7,06-6,83 (m, 4H), 6,47-6,32 (m, 2H), 5,09-4,91 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09-2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,53-1,99 (m, 5H). MS: 571,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 21:



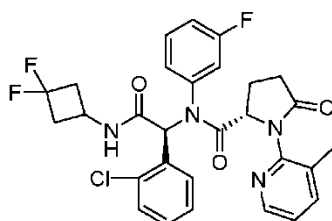
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,04-6,83 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,26-1,84 (m, 3H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$)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

Соединение 27:



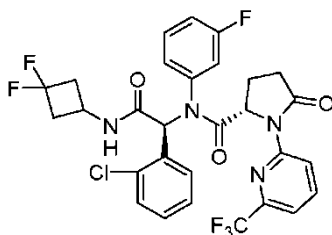
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30-8,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24-6,85 (m, 6H), 6,46-6,16 (m, 2H), 4,94 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,10-2,74 (m, 3H), 2,60-2,43 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23-1,91 (m, 2H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 15:



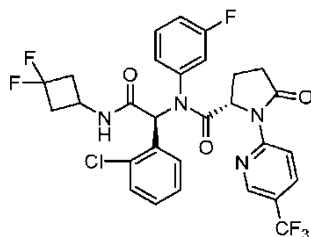
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25-6,96 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12-4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,14-2,74 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,28 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 1H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 25:



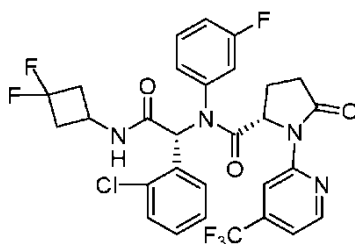
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,30 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,96-6,83 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,31-4,93 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 2H), 2,44-2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H). MS: 625,1(M+1) $^+$.

Соединение 31:



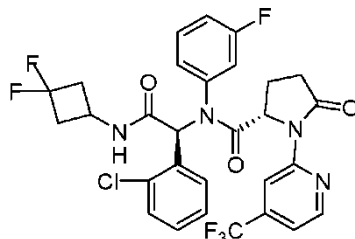
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,91-8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,34 (m, 3H), 7,22-6,75 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,95 (dd, $J=9,4, 3,1$ Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,13-2,76 (m, 3H), 2,68-1,83 (m, 5H). MS: 625,1(M+1) $^+$.

Соединение 39:



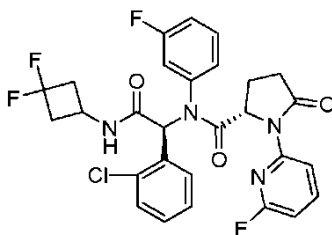
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,65 (d, $J=23,6$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,29 (m, 3H), 7,26-6,71 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,10-2,62 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,36-1,84 (m, 4H). MS: 625,1(M+1) $^+$.

Соединение 40:



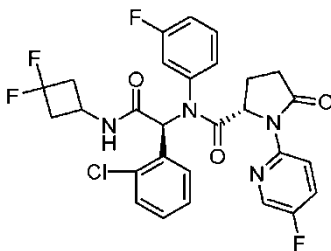
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,15-2,76 (m, 3H), 2,66-2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 1H). MS: 625,1 (M+1) $^+$.

Соединение 11:



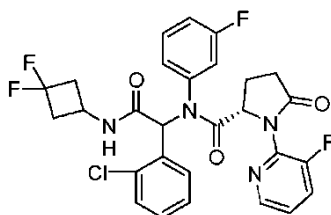
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,29 (dd, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,67 (dd, $J=7,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59-2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS: 575,1 (M+1) $^+$.

Соединение 29:



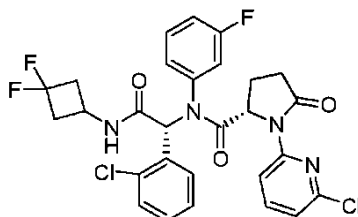
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07-2,76 (m, 3H), 2,58-2,29 (m, 3H). MS: 575,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 12:



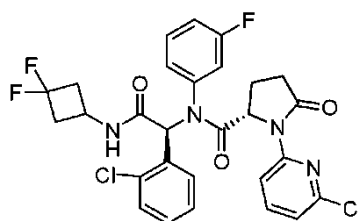
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,27 (m, 1H), 7,64-7,30 (m, 3H), 7,27-6,62 (m, 7H), 6,47-6,30 (m, 1H), 6,28-6,07 (m, 1H), 5,00-4,55 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,12-2,67 (m, 3H), 2,65-2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 2H). MS: 575,1($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 34:



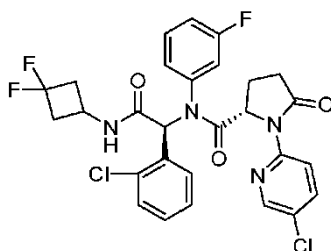
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49-6,84 (m, 8H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,07-4,74 (m, 1H), 4,25 (d, $J=51,6$ Гц, 1H), 3,10-2,67 (m, 3H), 2,63-1,85 (m, 5H), 1,25 (s, 1H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 35:



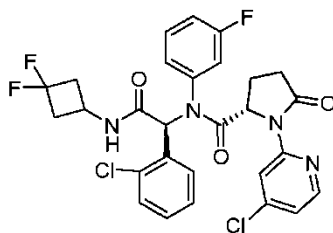
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86-7,34 (m, 4H), 7,25-6,79 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,70 (m, 3H), 2,63-1,87 (m, 6H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 48:



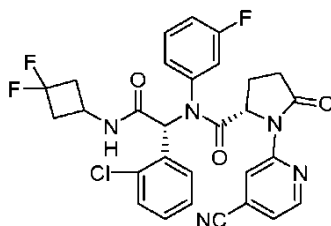
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59-8,19 (m, 2H), 7,82-7,57 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,89 (dd, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21-2,69 (m, 3H), 2,61-1,88 (m, 5H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 33:



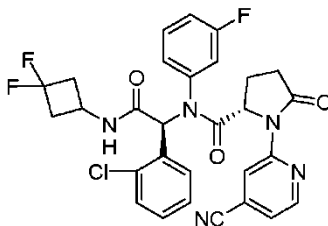
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,03 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23-6,65 (m, 8H), 6,45-5,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,04-2,65 (m, 4H), 2,65-1,83 (m, 5H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

Соединение 36:



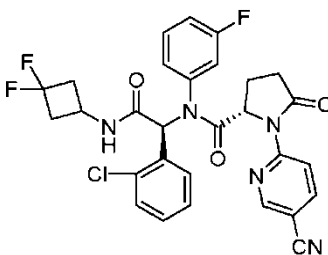
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,79-8,51 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,02-2,66 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 4H). MS: 582,1 (M+1) $^+$.

Соединение 37:



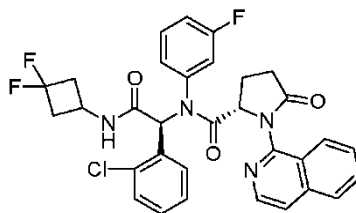
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85-7,30 (m, 3H), 7,24-6,79 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,46-2,11 (m, 3H), 1,97 (m, 1H). MS: 582,1 (M+1) $^+$.

Соединение 47:



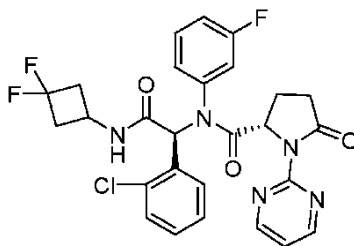
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66-8,38 (m, 2H), 7,90 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,30-2,78 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (s, 1H). MS: 582,1 (M+1) $^+$.

Соединение 16:



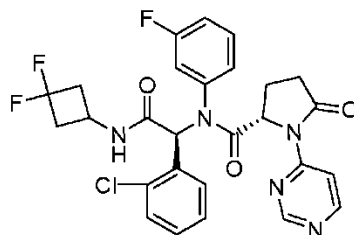
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,86-7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09-2,77 (m, 3H), 2,67-2,44 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H). MS: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

Соединение 1:



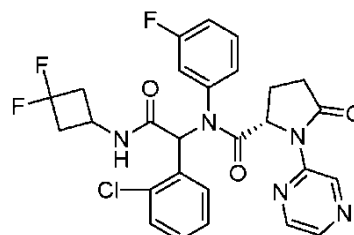
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13-6,77 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,00-4,62 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,19-2,71 (m, 3H), 2,69-1,83 (m, 5H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 22:



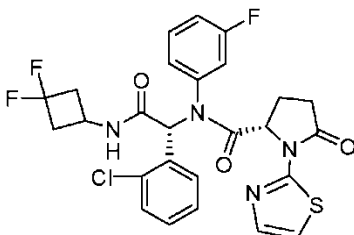
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-0,83 (m, 4H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 18:



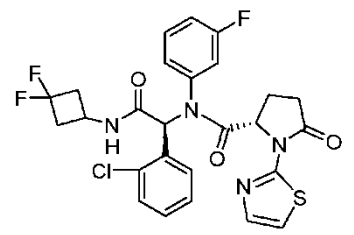
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,70 (s, 1H), 8,48-8,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,13-6,89 (m, 3H), 6,55-6,14 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64-2,40 (m, 2H), 2,34-1,99 (m, 3H). MS: 558,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 13:



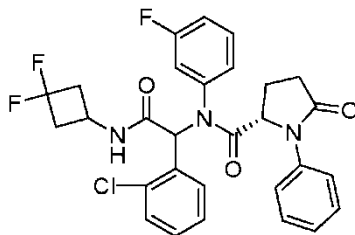
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,28-6,95 (m, 6H), 6,44 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,11-2,79 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 1H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Соединение 14:



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

Соединение 23

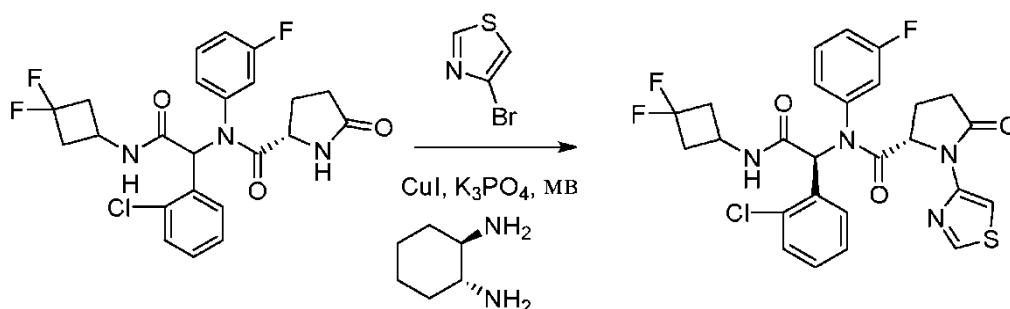


^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78-7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24-6,82 (m, 4H), 6,38 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,10-2,59 (m, 3H), 2,59-1,99 (m, 6H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 3. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(тиазол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида.

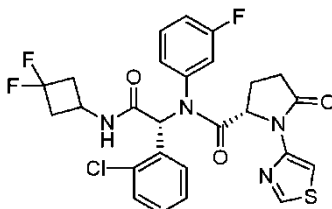
Соединения 42 и 43 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола.

Соединение 43.



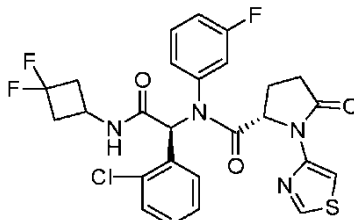
Смесь (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (200 мг, 0,417 ммоль), 4-бромтиазола (0,045 мл, 0,626 ммоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (124 мг, 0,585 ммоль, 1,4 экв.), CuI (8 мг, 0,1 экв.) и транс-1,2-диаминоциклогексана (0,24 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивают при 110°C под действием микроволнового излучения в течение 30 мин. Полученную смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа.

(S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(тиазол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 42)



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

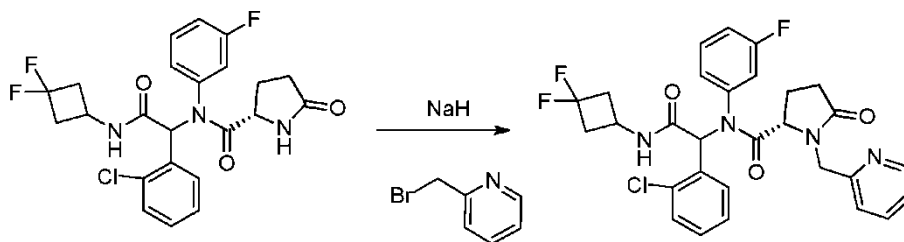
(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(тиазол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 43)



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

Пример 4. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамида.

Соединение 44 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола:

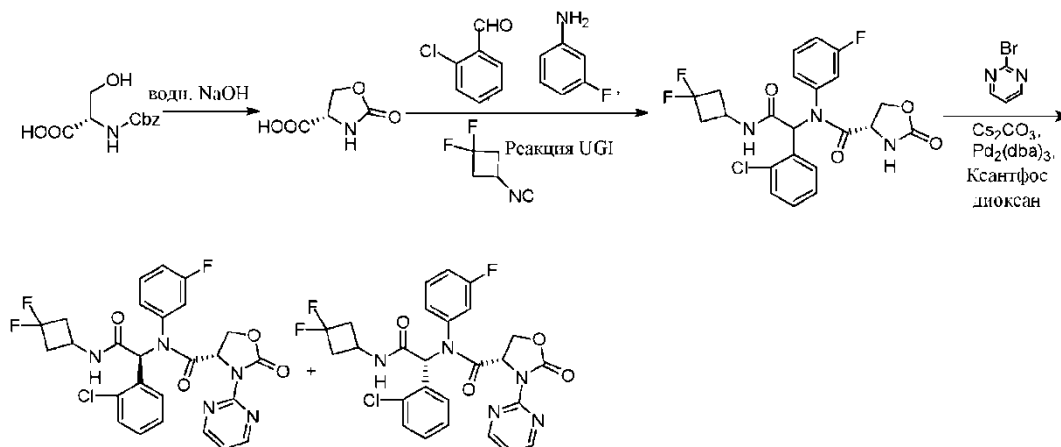


Соединение 44.

К раствору (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутил-амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксиамида (200 мг, 0,42 ммоль) в сухом DMF (20 мл) добавляют NaH (20 мг, 0,84 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 Н с последующим добавлением 2-(бромметил)пиридина (106 мг, 0,42 ммоль). Затем смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь медленно добавляют по каплям к 100 мл воды, а затем экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл). Связанные органические слои промывают насыщенным водн. LiCl, высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,88-7,37 (m, 3H), 7,19-5,95 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81-1,57 (m, 6H). MS: 571,2 (M+1)⁺.

Пример 5. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-3-гидрокси-2-(пиримидин-2-иламино)пропанамида.

Соединение 9 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола.



Этап А. (S)-2-оксооксазолидин-4-карбоновая кислота.

К раствору NaOH (0,8 г, 20 ммоль) в воде (4 мл) добавляют (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-гидроксипропановую кислоту (1 г, 4,2 ммоль) по частям при 0°C за 3 мин. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. После охлаждения до 0°C раствор доводят до pH=1-2 с помощью 2 н HCl. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (4×10 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,93-12,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,49 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,32 (m, 2H); MS: 130,0 (M-1)⁻.

Этап В. (4S)-N-(1-(2-Хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид. 2-Хлорбензальдегид (160 мг, 1,14 ммоль), 3-фторанилин (127 мг, 1,14 ммоль), (S)-2-оксооксазолидин-4-карбоновую кислоту (150 мг, 1,14 ммоль) и 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутан (181 мг, 90% чистоты, 1,37 ммоль) используют в реакции Ugi для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 482,1 (M+1)⁺.

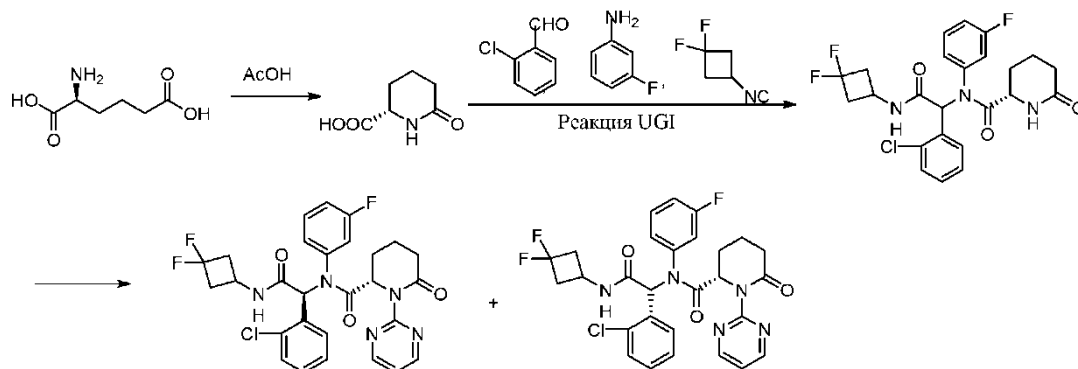
Этап С. (S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)оксазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)оксазолидин-4-карбоксамид.

Смесь (4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторцикло-бутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксиамида (350 мг, 0,73 ммоль), 2-бромпиримидина (150 мг, 0,94 ммоль), Cs₂CO₃ (500 мг, 1,52 ммоль), Pd₂(dba)₃ (66 мг, 0,07 ммоль) и ксантфоса (42 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивают под N₂ при 80°C в течение 18 ч, а затем фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а осадок очищают стандартным способом для получения (S)-N-((R)-1-(2-

хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)оксазолидин-4-карбоксамида (8) ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,95 (s, 0,8H), 7,74 (s, 0,2H), 7,41 (d, $J=7,5$ Гц, 1,6H), 7,24 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,17-6,94 (m, 4,3H), 6,73 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=73,8$ Гц, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (dd, $J=8,6$, 4,8 Гц, 1H), 4,29 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H); MS: 560,1 ($\text{M}+1$) $^+$ и (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)оксазолидин-4-карбоксамида (9) ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-6,86 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (dd, $J=8,7$, 4,8 Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). MS: 560,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 6. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамида.

Соединения 19 и 20 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола.



Этап А. (S)-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота.

Раствор (S)-2-аминогександионовой кислоты (470 мг, 2,9 ммоль) в 20% AcOH (5 мл) перемешивают при 110°C в течение ночи. Растворитель удаляют под вакуумом, а осадок растворяют в EtOH (10 мл). Непрореагировавшую аминокислоту осаждают и отфильтровывают. Фильтрат концентрируют для получения сырого желаемого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах. MS: 142,1 ($\text{M}-1$) $^-$.

Этап В. (S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамида.

3-Фторанилин (217 мг, 1,96 ммоль), 2-хлорбензальдегид (274 мг, 1,96 ммоль), (S)-6-оксопиперидин-2-карбоновую кислоту (280 мг, 1,96 ммоль) и 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутан (280 мг, 1,96 ммоль) используют в реакции Ugi для получения желаемого продукта. MS: 494,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Этап С. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамида и (S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамида.

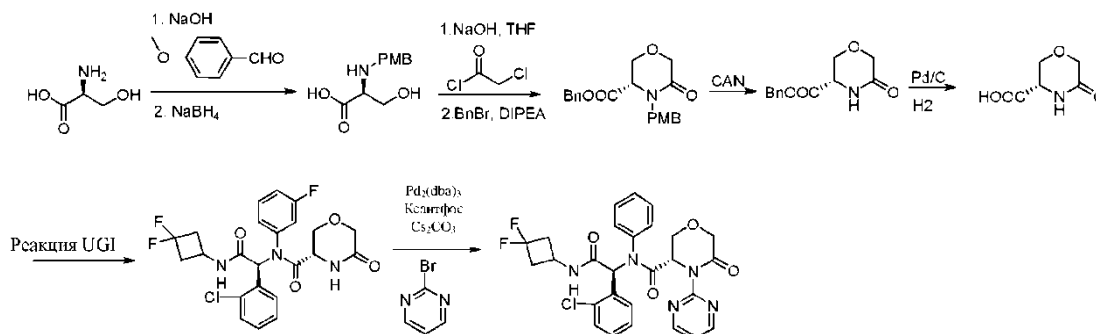
Смесь, которая состоит из (1R)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (250 мг, 0,51 ммоль), 2-бромпиримидина (121 мг, 0,76 ммоль), Cs_2CO_3 (331 мг, 1,01 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) и ксантфоса (29 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивают под N_2 при 80°C в течение ночи, а затем фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а осадок очищают с помощью стандартного способа для получения желаемых продуктов.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамида (соединение 19). ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,26-6,95 (m, 6H), 6,87 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,01 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,85-2,28 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 2H). MS: 571,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-6-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамида (соединение 20). ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,56-7,32 (m, 1H), 7,27-6,85 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,67-4,48 (m, 1H), 4,34-4,01 (m, 1H), 2,95-2,60 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,97-1,59 (m, 4H). MS: 571,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 7. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-4-(пиримидин-2-ил)морфолин-3-карбоксамида.

Соединение 30 получают в соответствии со следующей схемой, с использованием следующего протокола.



Этап А. (S)-3-гидрокси-2-(4-метоксибензиламино)пропановая кислота.

(S)-2-амино-3-гидрокси-пропановую кислоту (8,4 г, 80 ммоль) растворяют в растворе NaOH (3,2 г, 80 ммоль) в H₂O (40 мл). После охлаждения до 10°C 4-метоксибензальдегид (21,7 г, 160 ммоль) добавляют по каплям за 10 мин. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем охлаждают до 0°C. NaBH₄ (1,67 г, 44 ммоль) добавляют по частям и полученную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Смесь промывают Et₂O (2×50 мл). Водную фазу доводят до pH 4,5 с помощью 2 н HCl при 0°C. Осадок фильтруют, промывают петролейным эфиром (20 мл) и высушивают под вакуумом для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 226,1 (M+1)⁺.

Этап В. (S)-бензил-4-(4-метоксибензил)-5-оксоморфолин-3-карбоксилат.

(S)-3-гидрокси-2-((4-метоксибензил)амино)пропановую кислоту (5,0 г, 22 ммоль) растворяют в растворе NaOH (1,15 г, 29 ммоль) в H₂O (60 мл). После охлаждения до 0°C, добавляют по каплям хлорид 2-хлорацетила (3,6 мл, 44 ммоль), после чего водн. NaOH (30% массы) для того, чтобы держать pH=13. После перемешивания еще в течение 4 ч реакционную смесь охлаждают до 0°C и подкисляют 2 н HCl, чтобы довести pH=2~3. Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×30 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Осадок растворяют в ацетоне (150 мл), а затем обрабатывают BnBr (9,7 г, 51 ммоль) и DIPEA (19 мл, 111 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 356,1 (M+1)⁺.

Этап С. (S)-бензил-5-оксоморфолин-3-карбоксилат.

К раствору (S)-бензил 4-(4-метоксибензил)-5-оксоморфолин-3-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль) в CH₃CN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляют CAN (церий-аммоний нитрат) (1,5 г, 2,8 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. DIPEA добавляют при 0°C, чтобы довести pH до 6~7 и концентрируют смесь под вакуумом. Для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 236,1 (M+1)⁺.

Этап D. (S)-5-оксоморфолин-3-карбоновая кислота.

К смеси (S)-бензил 5-оксоморфолин-3-карбоксилата (160 мг, 0,7 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляют 10% Pd/C (около 5 мг). Реакционную смесь перемешивают под атмосферой водорода в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. MS: 146,1 (M+1)⁺.

Этап Е. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксоморфолин-3-карбоксамид.

3-Хлорбензальдегид (104 мг, 0,74 ммоль), 3-фторанилин (83 мг, 0,74 ммоль), (S)-5-оксоморфолин-3-карбоновую кислоту (108 мг, 0,74 ммоль) и 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутан (248 мг, 1,48 ммоль) используют в реакции UGI для получения желаемого продукта. MS: 496,1 (M+1)⁺.

Этап F. Соединение 30.

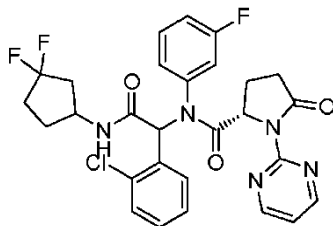
Смесь (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифтор-циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксоморфолин-3-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль), 2-бромпиридина (36 мг, 0,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,03 ммоль), ксантфоса (16 мг, 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (160 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивают при 100°C в течение 3,5 ч под N₂. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Твердое вещество промывают DCM (2×20 мл). Фильтрат выпаривают, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,77 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,09-6,90 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,68-6,33 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 2H). MS: 474,1 (M+1)⁺.

Пример 8.

Следующие аналоги были синтезированы с помощью методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и

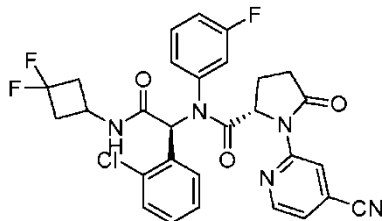
растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклопентил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 73:



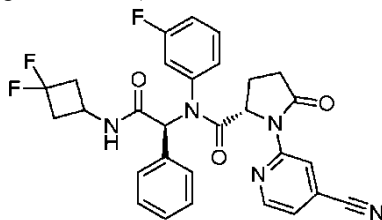
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11-6,85 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,70 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,40-1,65 (m, 8H). MS: 572,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 64:



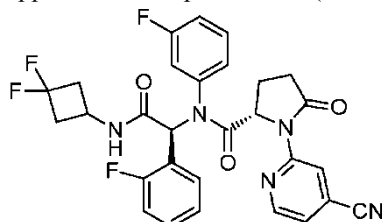
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,13-6,81 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H). MS: 582,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 138:



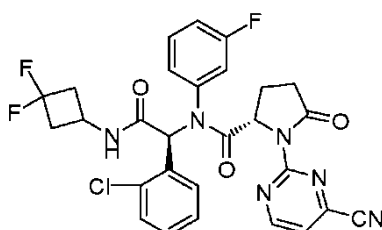
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39-7,15 (m, 6H), 7,14-6,92 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15-2,77 (m, 3H), 2,68-1,91 (m, 5H). MS: 548,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 149:



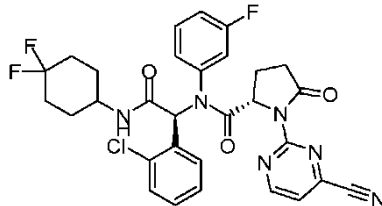
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,14 (m, 4H), 7,13-6,69 (m, 5H), 6,25 (m, 2H), 4,88 (dd, $J=9,2, 3,1$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,21-2,72 (m, 3H), 2,65-1,88 (m, 5H). MS: 566,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 68:



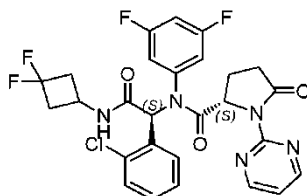
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,95 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,64-2,26 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). MS: 583,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 85:



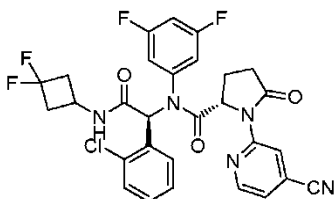
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, $J=11,2, 5,7$ Гц, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,47 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,93 (dd, $J=18,6, 8,9$ Гц, 1H), 2,62 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,97 (m, 7H), 1,57-1,38 (m, 2H).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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксо-1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 70:



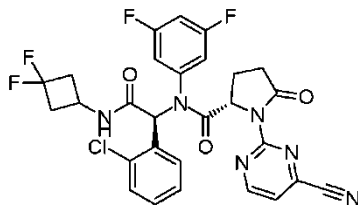
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (dd, $J=9,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,87 (dd, $J=9,1, 3,1$ Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11-2,83 (m, 3H),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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 71:



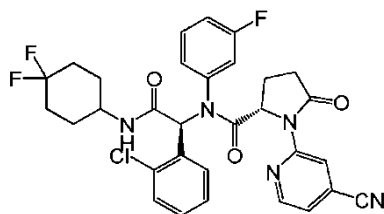
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,60-8,46 (m, 1H), 7,56 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,98-4,74 (m, 1H), 4,39-4,10 (m, 1H), 3,11-2,67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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 86:



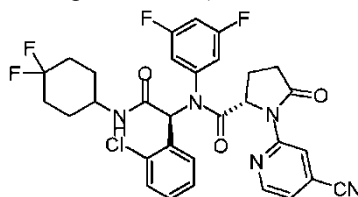
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01-6,84 (m, 2H), 6,71 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,85 (dd, $J=9,3, 2,7$ Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,15-2,80 (m, 3H), 2,67-2,26 (m, 4H),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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксо-N-(3-сульфамоилфенил)пирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 53:



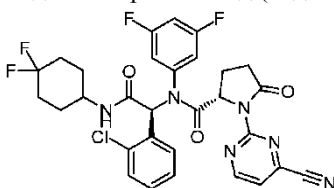
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,25-6,80 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,61 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99-2,79 (m, 1H), 2,55 (dd, $J=13,7, 9,9$ Гц, 1H), 2,25 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,03-1,74 (m,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

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 81:



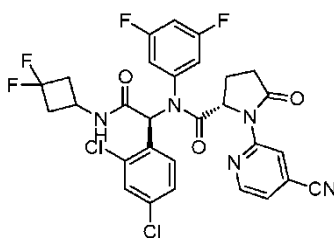
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, $J=7,8$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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 87:



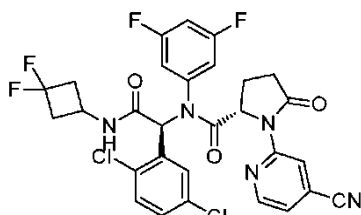
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,22 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00-6,87 (m, 2H), 6,70 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,86 (dd, $J=9,3, 2,7$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,96-2,86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

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 196:



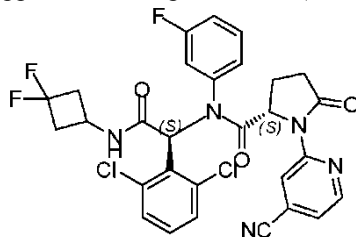
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,93 (dd, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,66-2,32 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,5-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 201:



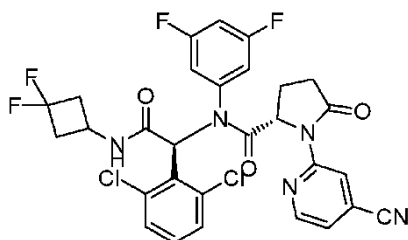
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=5,0, 0,6$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,22 (dd, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (tt, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,94 (dd, $J=9,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,65-2,32 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 63:



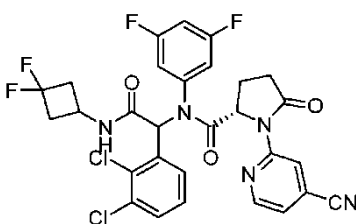
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,92 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,65-2,42 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,6-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 199:



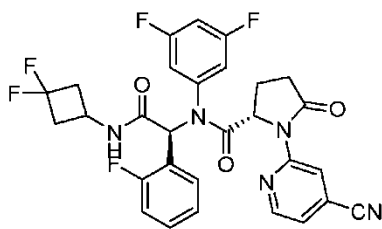
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,80-7,22 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (tt, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,83 (dd, $J=9,4, 2,7$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,23-2,92 (m, 3H), 2,69-2,39 (m, 4H), 2,23-2,02 (m, 1H). MS: 634,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-(3,3-дифтор-циклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (рацемический) - соединение 195:



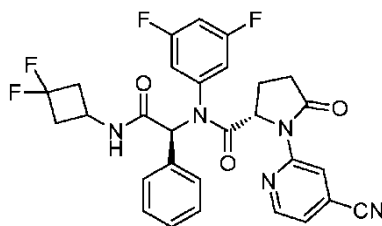
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,17-6,68 (m, 4H), 6,53-6,41 (m, 1H), 6,32-6,12 (m, 1H), 4,90-4,65 (m, 1H), 4,41-4,05 (m, 1H), 3,13-2,01 (m, 8H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 208:



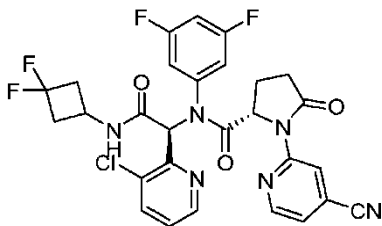
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J=8,2$ Гц, 3H), 6,62 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,81 (dd, $J=9,1, 2,9$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,56-2,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H). MS: 584,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксо-1-фенилэтил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 210:



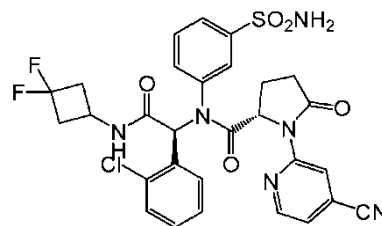
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, $J=8,2, 5,0$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,71 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,86 (dd, $J=9,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 1H). MS: 566,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 198:



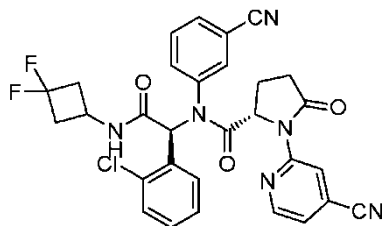
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,76-6,56 (m, 2H), 6,11 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H). MS: 601,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-N-(3-сульфамойлфенил)пирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 84:



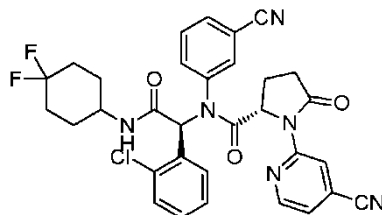
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,57-8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,19 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,05-6,87 (m, 2H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,55-6,43 (m, 1H), 6,27 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 3H), 2,63-2,24 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 1H). MS: 643,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 128:



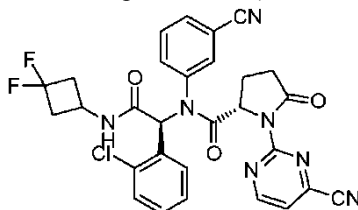
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,58-7,27 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,37-2,52 (m, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H). MS: 589,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 166:



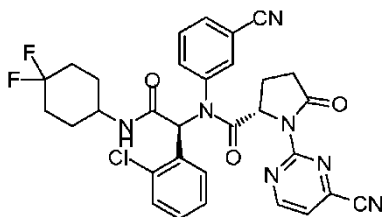
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 8,22-8,32 (m, 1H), 7,61-7,27 (m, 4H), 7,17-7,19 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,70-2,10 (m, 6H), 1,41-1,44 (m, 2H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 167:



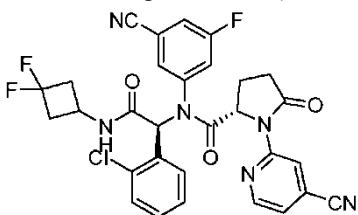
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,91-9,00 (m, 1H), 8,33-8,17 (m, 1H), 7,62-7,32 (m, 5H), 7,20 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05-5,88 (m, 1H), 4,72 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91-3,05 (m, 3H), 2,70-2,25 (m, 4H), 2,13-1,92 (m, 1H). MS: 590,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 178:



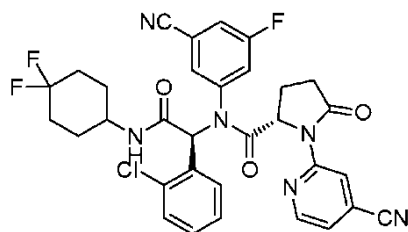
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 2H), 7,19 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,04 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,64-5,44 (m, 1H), 4,74 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,94 (dd, $J=17,8, 9,4$ Гц, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 7H). MS: 618,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 177:



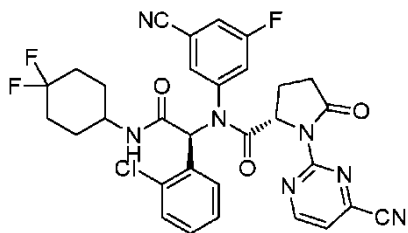
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, $J=12,6, 6,3$ Гц, 2H), 7,07 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,14 (dd, $J=13,9, 6,7$ Гц, 1H), 4,81 (dd, $J=9,0, 2,3$ Гц, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,67-2,29 (m, 3H), 2,23-1,92 (m, 2H). MS: 607,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 184:



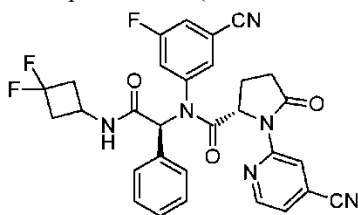
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,03 (m, 1H), 7,52-7,28 (m, 2H), 7,22 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,01 (dt, $J=14,1, 10,1$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,58 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,83 (dd, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 4,05-3,86 (m, 1H), 3,04-2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36-1,70 (m, 7H), 1,58-1,31 (m, 3H). MS: 636,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 185:



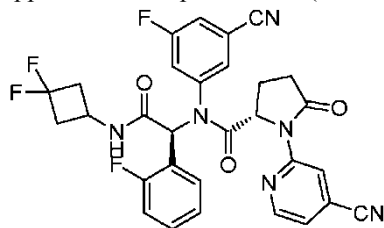
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,60 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17-1,67 (m, 7H), 1,43 (m, 2H). MS: 637,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксо-1-фенилэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 211:



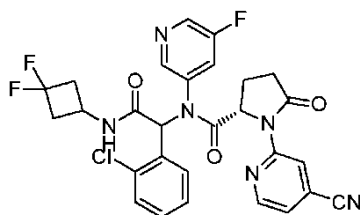
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,49-2,29 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H). MS: 573,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 207:



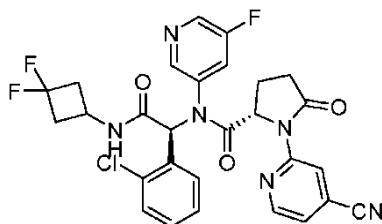
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04-7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,09-2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,27-1,05 (m, 1H). MS: 591,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 91:



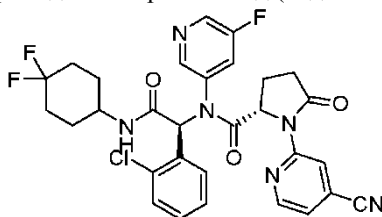
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,10-8,03 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,27-6,84 (m, 3H), 6,51-6,01 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,25-1,86 (m, 8H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 176:



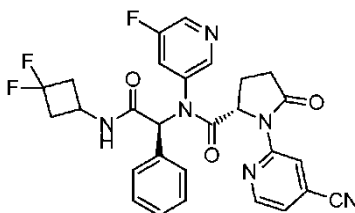
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,95-8,70 (m, 1H), 8,49 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,36-8,11 (m, 1H), 8,12 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 4,84-6,79 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,11-2,74 (m, 3H), 2,65-1,91 (m, 5H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 193:



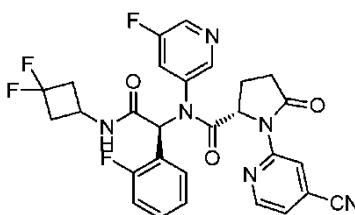
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,40-8,27 (m, 1H), 8,21-8,04 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,52-6,34 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,84 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,22-1,71 (m, 7H), 1,31 (s, 3H). MS: 611,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 147:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,86 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,28 (d, $J=5,9$ Гц, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,26-2,82 (m, 3H), 2,69-1,88 (m, 5H). MS: 549,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

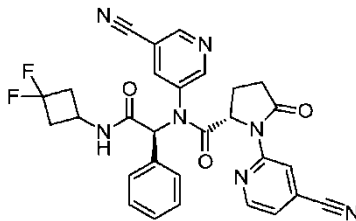
(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 148:



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

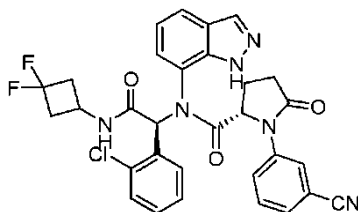
(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил)-N-(5-

изоцианопиридин-3-ил)-5-окспирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 212:



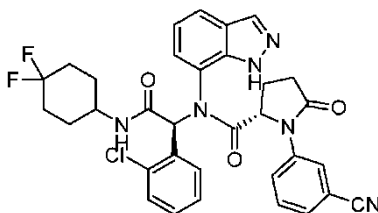
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,34 (s, 1H), 8,87-8,56 (m, 4H), 8,41 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 7H), 7,01 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,73-2,20 (m, 7H), 2,07 (s, 2H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(3-цианофенил)-N-(1H-индазол-7-ил)-5-окспирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 186:



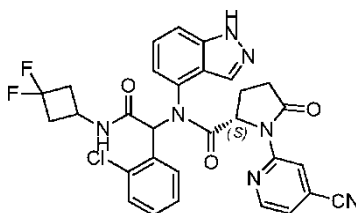
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,72-8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,07-5,07 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,65-2,60 (m,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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-3-(3-цианофенил)-N-(1H-индазол-7-ил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 142:



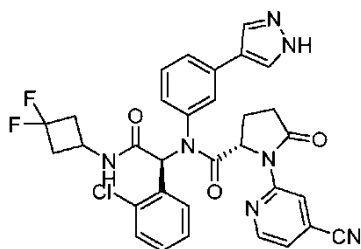
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 13,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,70-5,69 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 2,78-2,95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

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индазол-4-ил)-5-окспирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 152:



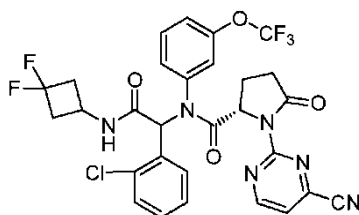
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,05 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,54 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18-6,97 (m, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,20-4,01 (m, 1H), 3,05-2,78 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,49-2,26 (m, 2H), 2,22-1,53 (m, 2H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-окспирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 200:



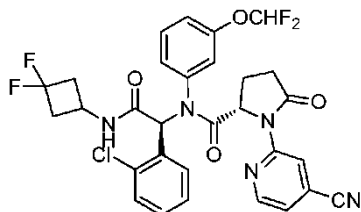
^1H NMR (400 МГц, MeOD): δ 8,73-8,54 (m, 2H), 8,14-7,91 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56-7,28 (m, 4H), 7,25-6,92 (m, 4H), 6,70 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,54-6,39 (m, 1H), 5,03 (dd, $J=9,4, 2,9$ Гц, 1H), 4,31-4,05 (m, 1H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,64-2,00 (m, 5H). MS: 630,2 ($M+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксо-N-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 180:



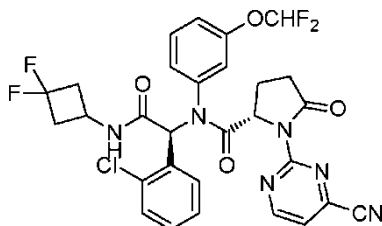
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,89-4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,22-2,75 (m, 3H), 2,70-1,92 (m, 5H). MS: 649,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(дифторметокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 181:



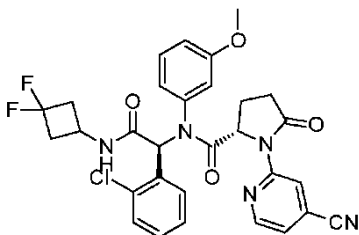
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,76 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21-6,83 (m, 6H), 6,44 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,28-6,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-2,66 (m, 3H), 2,65-1,84 (m, 5H). MS: 630,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(дифторметокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 194:



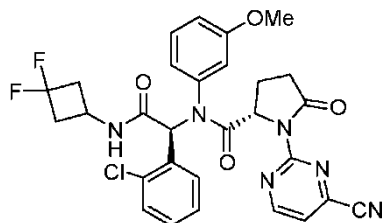
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,04-8,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 6,36 (m, 2H), 4,81 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,15-2,69 (m, 2H), 2,69-1,86 (m, 5H). MS: 631,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 129:



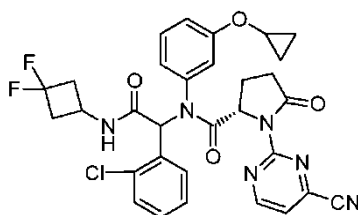
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,08 (m, 3H), 6,99 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 6,89-6,66 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,97 (dd, $J=9,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,01 (dd, $J=7,5, 4,0$ Гц, 3H), 2,65-2,23 (m, 4H), 2,04 (d, $J=9,0$ Гц, 1H). MS: 594,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 164:



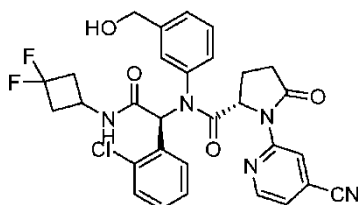
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 2H), 7,04-6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,48 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,01-2,81 (m, 3H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H). MS: 595 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-циклопропоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 192:



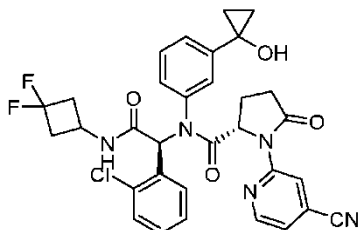
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,06-8,88 (m, 1H), 7,61-7,30 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,08-6,92 (m, 1H), 6,87 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 6,78 (t, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (m, 3H), 5,57-5,14 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,77-4,10 (m, 3H), 3,15-2,75 (m, 3H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,45-2,21 (m, 3H), 2,20-1,90 (m, 1H). MS: 621,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(гидроксиметил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 131:



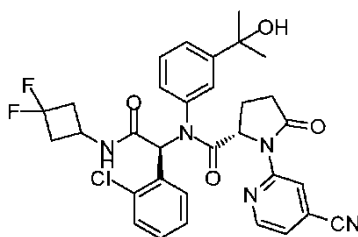
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94-7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, $J=5,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,44 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,91 (dd, $J=9,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42-4,26 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 3H), 2,65-2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 2H). MS: 594,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(1-гидроксициклопропил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 140:



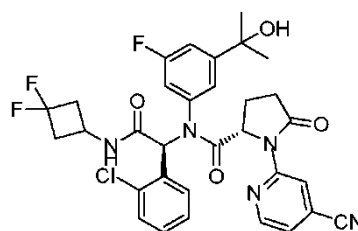
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 7,64-7,30 (m, 3H), 7,22-6,90 (m, 5H), 6,42-6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,60-1,88 (m, 5H), 1,21 (d, $J=3,2$ Гц, 4H). MS: 620,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 179:



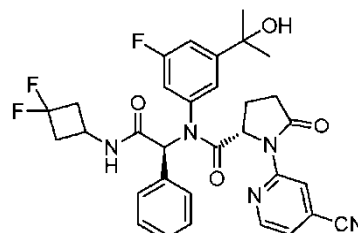
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,93-7,70 (m, 1H), 7,40-7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,01-6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,05-4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,13-2,58 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,09-1,83 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). MS: 622,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 150:



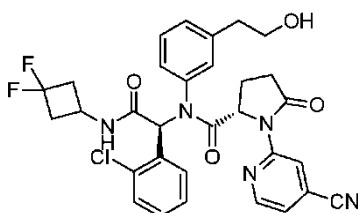
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,73-7,48 (m, 1H), 7,26-6,83 (m, 7H), 6,53-6,42 (m, 2H), 4,91 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,02-2,72 (m, 3H), 2,58-1,85 (m, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J=8,6$ Гц, 4H). MS: 640,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 155:



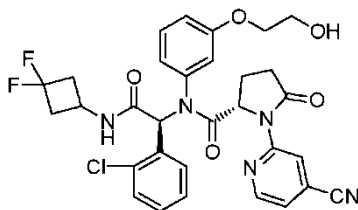
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 3H), 6,64 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,68-2,27 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,29 (d, $J=9,0$ Гц, 6H). MS: 639,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 160:



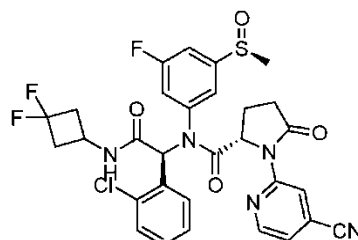
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,27-7,11 (m, 2H), 7,09-6,87 (m, 4H), 6,39-6,45 (m, 1H), 6,05 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,12-2,79 (m, 4H), 2,74-2,16 (m, 5H), 1,99-2,07 (m, 1H). MS: 608,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 130:



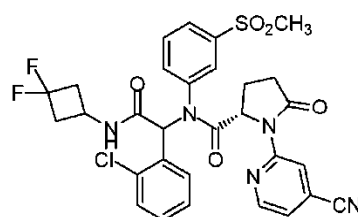
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,54-7,28 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,94 (dd, $J=9,3, 3,4$ Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79-4,06 (m, 4H), 3,07-2,80 (m, 3H), 2,58-2,21 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 2H). MS: 624,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-((S)-метилсульфинил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 190:



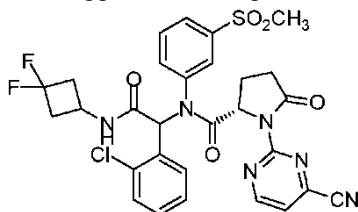
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02-7,78 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,65-2,47 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). MS: 644,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 96:



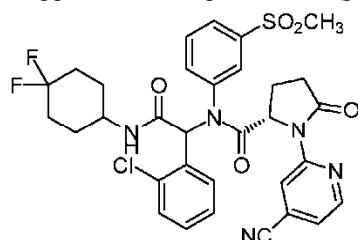
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,84-8,11 (m, 3H), 7,93-7,35 (m, 4H), 7,25-6,75 (m, 2H), 6,64-5,94 (m, 2H), 4,89-4,69 (m, 1H), 4,28 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,13-2,74 (m, 6H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,46-2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 1H). MS: 642,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 102:



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

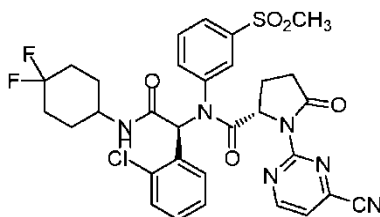
(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 95:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,87-8,13 (m, 3H), 8,02-7,37 (m, 4H), 7,24-6,87 (m, 2H), 6,51-6,39 (m,

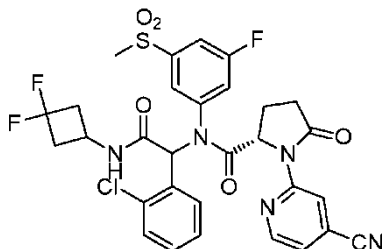
1H), 5,77-5,28 (m, 1H), 4,89-4,65 (m, 1H), 3,94 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,16-2,73 (m, 4H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 8H), 1,44 (m, 2H). MS: 670,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 103:



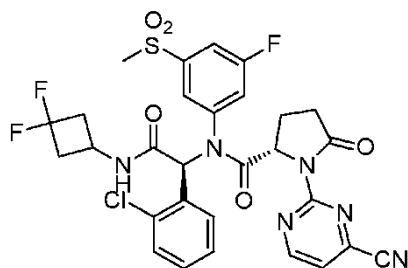
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (dd, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 8,56-8,15 (m, 1H), 7,97-7,62 (m, 2H), 7,56-7,29 (m, 3H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-6,84 (m, 2H), 6,51 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=3,2, 7,4 Гц, 1H), 4,74 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,93-2,72 (m, 3H), 2,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 7H), 1,63-1,40 (m, 2H). MS: 671 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 110:



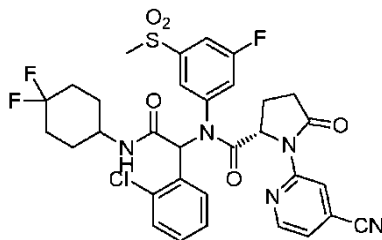
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45-8,79 (m, 2H), 8,40-8,13 (s, 1H), 8,09-7,67 (m, 1H), 7,63-7,30 (m, 2H), 7,23-6,87 (m, 3H), 6,55-6,30 (m, 1H), 6,22-5,94 (m, 1H), 4,96-4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,16-1,87 (m, 7H), 1,27 (d, 1H). MS: 660,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 109:



¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (d, J=4,6 Гц, 3H), 7,99 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (d, J=7,0 Гц, 3H), 7,37 (d, J=4,9 Гц, 5H), 7,19 (t, J=7,7 Гц, 3H), 7,01 (dt, J=7,1 Гц, 6H), 6,40-6,60 (m, 3H), 6,06 (d, J=6,5 Гц, 3H), 4,76 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14-1,87 (m, 8H). MS: 661,1 (M+1)⁺.

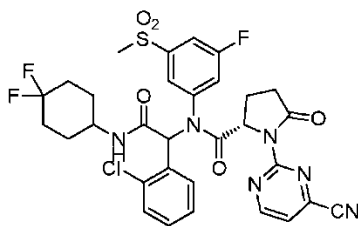
(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (рацемический) - соединение 105:



¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (t, J=4,6 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,07 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (q, J=4,0, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 688,1 (M+1)⁺.

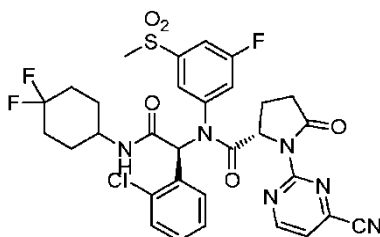
(2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-

ил)-N-(3-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 108:



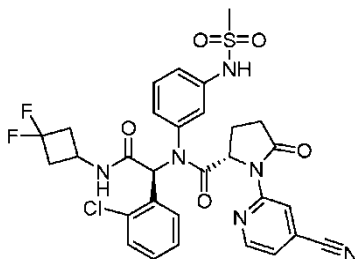
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 8,20-8,60 (m, 1H), 8,09-7,68 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 5H), 7,22-6,93 (m, 3H), 6,64-6,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,60-4,85 (m, 1H), 3,21-1,70 (m, 12H), 1,50-1,14 (m, 2H). MS: 689,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 168:



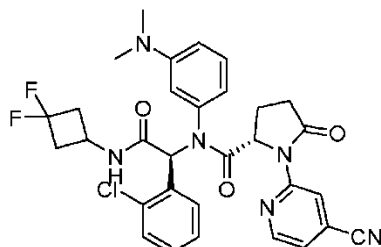
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,0 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56-7,00 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,00-0,88 (m, 15H). MS: 689,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 159:



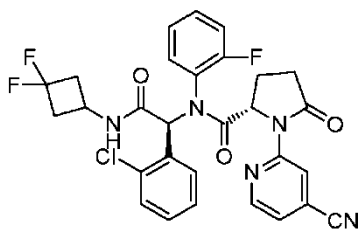
^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,78 (s, 1H), 8,84-8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49-7,15 (m, 3H), 7,15-6,79 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 4,89-4,74 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H). MS: 657,1 ($\text{M}+1$)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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-(диметиламино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 161:



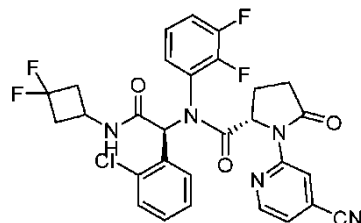
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=5,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,37 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,07-2,70 (m, 8H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H). MS: 607,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 187:



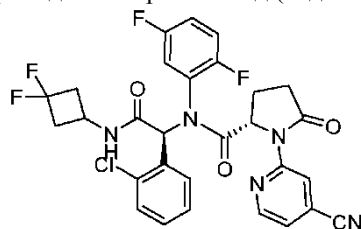
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28-6,72 (m, 7H), 6,59-5,79 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,66-2,01 (m, 5H). MS: 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(2,3-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 188:



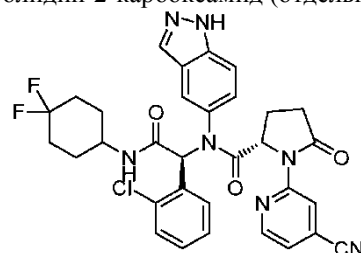
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,84-7,73 (m, 1H), 7,43 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=8,2, 4,4$ Гц, 2H), 7,01-6,83 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,42-5,85 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,13-2,78 (m, 3H), 2,68-2,28 (m, 4H), 2,25-2,04 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(2,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 197:



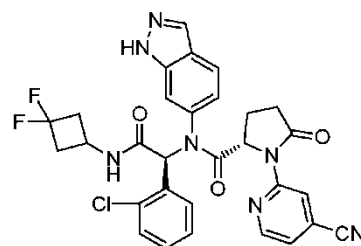
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,54-8,41 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,13-6,88 (m, 3H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,61-6,31 (m, 1H), 5,91 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,29 (dd, $J=8,2, 6,7$ Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 203:



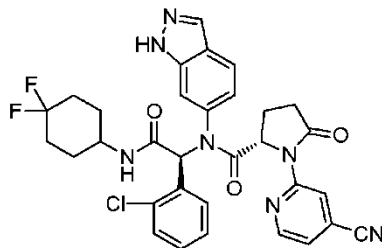
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13-7,88 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,28-7,00 (m, 4H), 6,99-6,79 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,75-5,48 (m, 1H), 5,06-4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,10-2,77 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,15-1,77 (m, 7H), 1,42 (m, 2H).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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индазол-6-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 205:



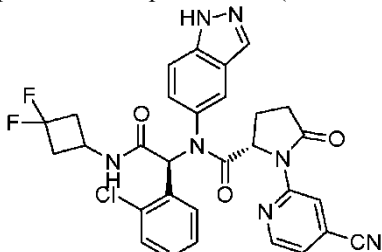
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,23-7,76 (m, 2H), 7,54-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04-6,86 (m, 3H), 6,47 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,65-2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 1H). MS: 604,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индазол-6-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 136:



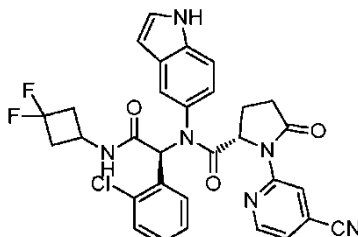
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 10,41-9,94 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,28-8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-6,98 (m, 1H), 6,46 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 5,50 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,06-4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (dd,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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 175:



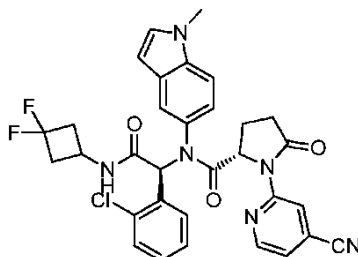
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,64-8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,00-4,76 (m, 1H), 4,35-4,31 (s, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,64-2,11 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H). MS: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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1H-индол-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 206:



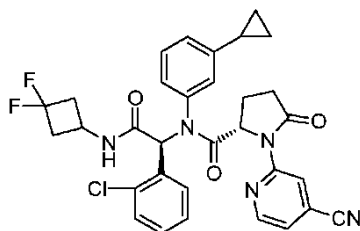
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 7,52-7,29 (m, 2H), 7,18-6,80 (m, 5H), 6,46 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,08-4,81 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,64-2,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H). MS: 603,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 209:



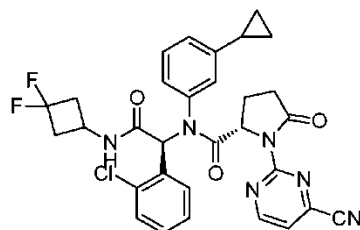
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,83-8,39 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68-7,32 (m, 1H), 7,28-6,72 (m, 8H), 6,55-6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,00-4,73 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,80-3,62 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,62-1,78 (m, 5H). MS: 617,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-циклопропилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 173:



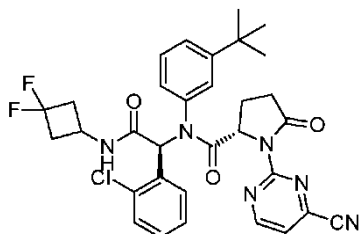
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 2H), 6,62-6,79 (m, 1H), 6,26-6,07 (m, 2H), 4,86 (dd, $J=9,3, 2,9$ Гц, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 3,02-2,76 (m, 3H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,40-2,16 (m, 3H), 2,02-2,12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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-циклопропилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 182:



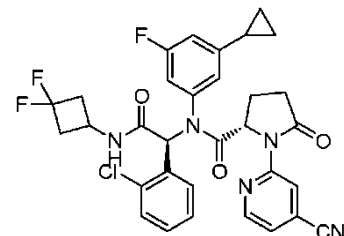
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05-6,79 (m, 4H), 6,51-6,46 (m, 1H), 6,00-5,97 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 3,09-2,81 (m, 3H), 2,64-2,24 (m, 4H), 2,05-1,72 (m, 2H), 0,99-0,76 (m, 4H). MS: 605,2 ($M+1$)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

(S)-N-(3-(трет-бутил)фенил)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 165:



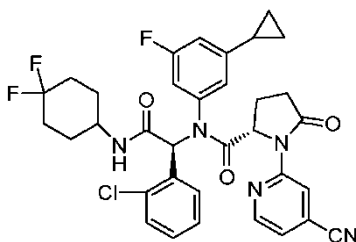
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,00-7,54 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,97-6,81 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (dd, $J=12,7, 6,8$ Гц, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15-2,80 (m, 3H), 2,63-2,27 (m, 4H), 2,13-1,92 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: 621,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-циклопропил-5-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 204:



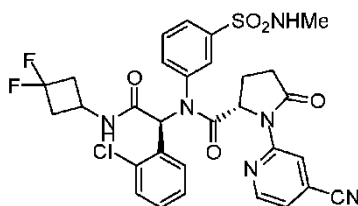
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15-2,83 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,91 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,43 (m, 1H). MS: 622,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-циклопропил-5-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 202:



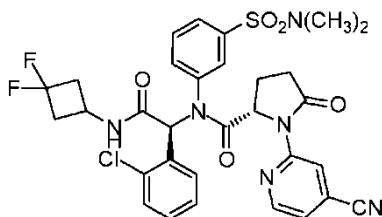
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84-6,56 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,67 (s, 2H). MS: 650,2 ($M+1$) $^+$.

((S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 157:



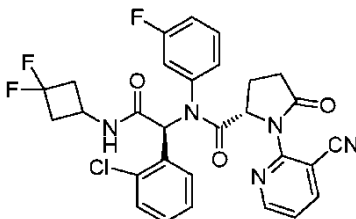
^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8,89-8,59 (m, 3H), 8,50-8,01 (m, 2H), 7,69-7,31 (m, 5H), 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,03 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,95 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,01-2,45 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS: 657,1 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 156:



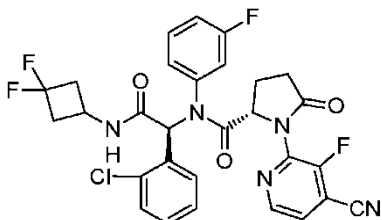
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,49 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20-6,92 (m, 4H), 6,50 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,79 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,05-2,75 (m, 4H), 2,60-1,90 (m, 10H). MS: 671,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(3-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 69:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,91-7,04 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87-4,91 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,23-2,26 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H). MS: 582,1 ($M+1$) $^+$.

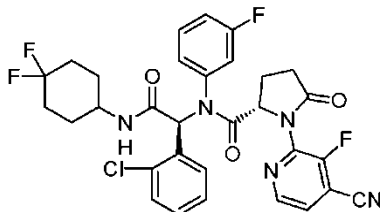
(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-циано-3-фторпиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 82:



^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25-6,63 (m, 5H),

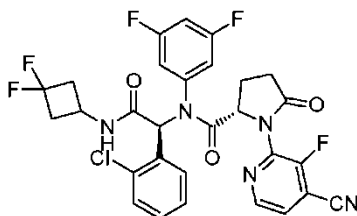
6,39 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,69 (m, 3H), 2,64-2,01 (m, 5H). MS:600,0 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-циано-3-фторпиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 83:



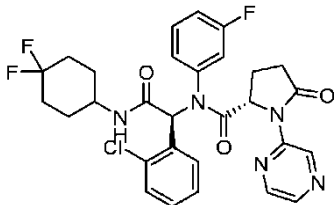
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,37 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24-6,89 (m, 4H), 6,87-6,65 (d, 1H), 6,50-6,27 (m, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 4H), 1,59-1,24 (m,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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-циано-3-фторпиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 88:



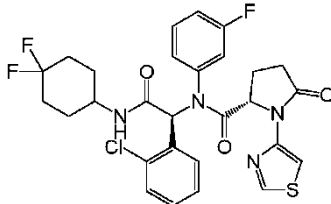
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,73 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59-7,30 (m, 3H), 7,26-6,68 (m, 6H), 6,52-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,46-2,65 (m, 4H), 2,55-2,00 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H). MS:618,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-5-оксо-1-(пирозин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 58:



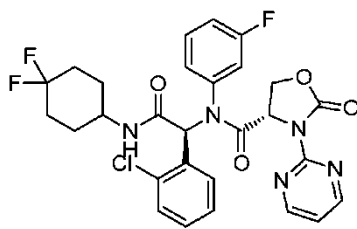
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 9,74 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,85 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,47-1,19 (m, 2H). MS:586,2 (M+1)⁺.

2-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил) карбамоил)-4-гидрокси-1-карбоксилат (отдельный энантиомер) - соединение 74:



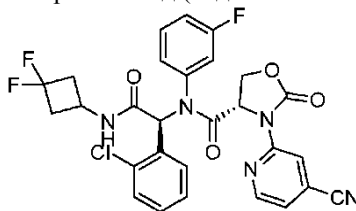
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,25-6,86 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,16-2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,98 (m, 7H), 1,55 (m, 3H). MS: 591,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)оксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 76:



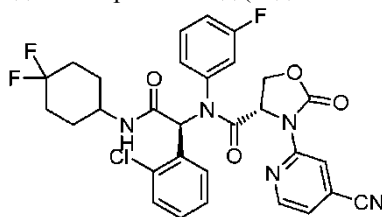
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13-6,86 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=8,7$, 5,0 Гц, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,14-1,79 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 2H). MS: 588,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 77:



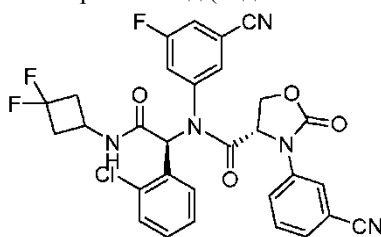
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,10-6,85 (m, 5H), 6,44 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,20-6,08 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=8,7$, 4,7 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 2H). MS: 584,1 ($M+1$)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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 78:



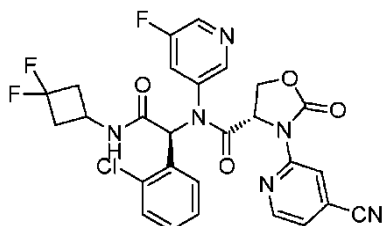
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15-6,89 (m, 4H), 6,43 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,51 (dd, $J=8,8$, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,19-1,74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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-3-(3-цианофенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 134:



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

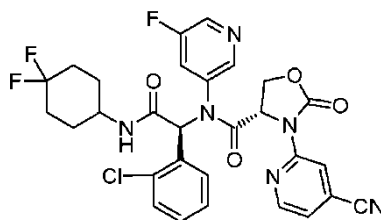
(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 135:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,58-8,28 (m, 3H), 8,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=5,1$, 1,0 Гц, 2H),

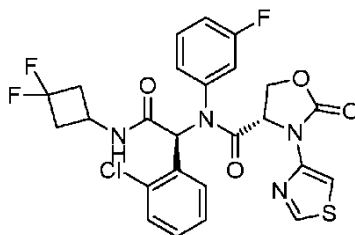
7,28-7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,66-6,22 (m, 2H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,57-4,09 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,69-2,30 (m, 2H). MS: 585,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 132:



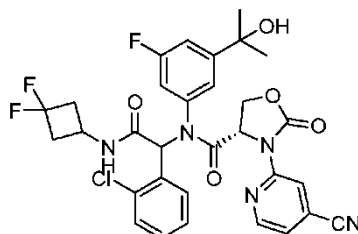
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,91 (s, 1H), 8,41 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 1,71 (m, 10H). MS: 613,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-3-(тиазол-4-ил)оксазолидин-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 72:



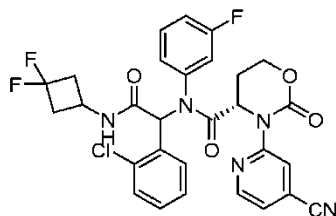
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,70-8,47 (m, 1H), 7,69-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,25-6,84 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,03 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38-4,05 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64-2,29 (m, 2H). MS: 565,1 (M+1)⁺.

(4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамид (рацемический) - соединение 145:



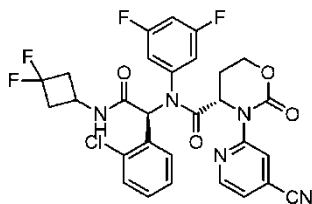
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,63-8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H), 5,11-4,96 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,32 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,12-2,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,32 (d, J=9,0 Гц, 4H). MS: 642,2 (M+1)⁺.

(4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамид (рацемический) - соединение 90:



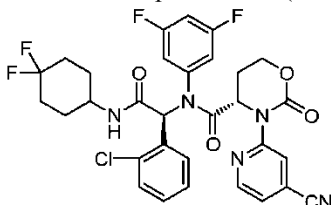
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-6,91 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H). MS: 598,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 133:



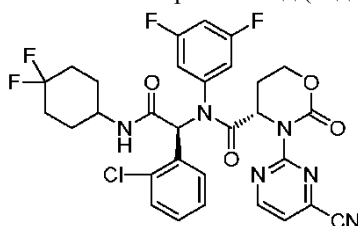
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=5,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,98 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=6,4$, 3,5 Гц, 1H), 4,51-4,22 (m, 3H),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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 139:



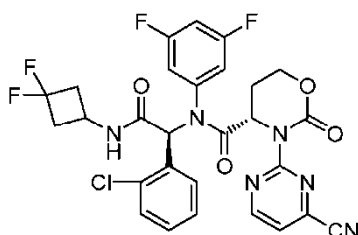
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,35-2,15 (m,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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 144:



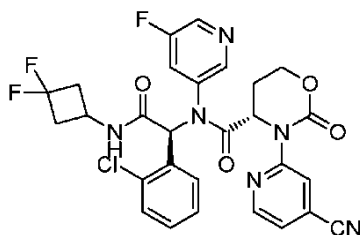
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=9,7$, 6,4 Гц, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,70 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,96 (dd, $J=7,8$, 4,0 Гц, 1H), 4,46 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=10,7$, 5,1 Гц,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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 154:



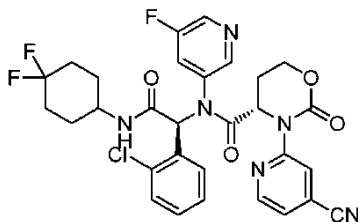
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=9,7$, 7,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,91 (dd, $J=8,3$, 4,5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

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксами́д (отдельный энантиомер) - соединение 143:



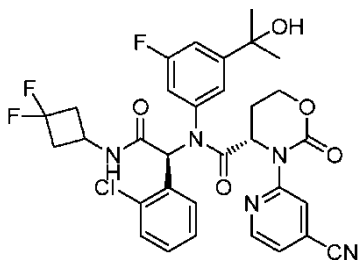
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,08-7,79 (m, 3H), 7,62-6,70 (m, 5H), 6,50 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62-4,03 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (m, 2H). MS: 599,1 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 137:



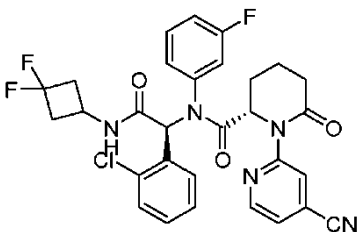
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,43-8,90 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,49-8,13 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,09-2,28 (m, 6H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 2H). MS: 627,2 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-4-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 146:



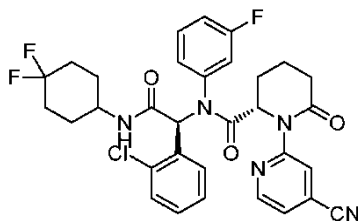
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,56 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72-7,45 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-6,86 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,17-5,01 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,99 (d, J=7,8 Гц, 2H), 2,62-2,37 (m, 2H), 2,36-2,06 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,2 Гц, 2H), 1,32 (m, 4H). MS: 656,2 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 55:



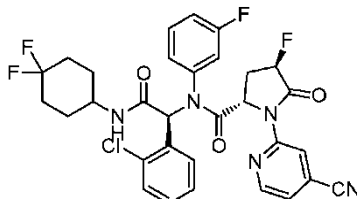
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,11-6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,00 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,13-2,95 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H). MS: 596,2 (M+1) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксаимид (отдельный энантиомер) - соединение 75:



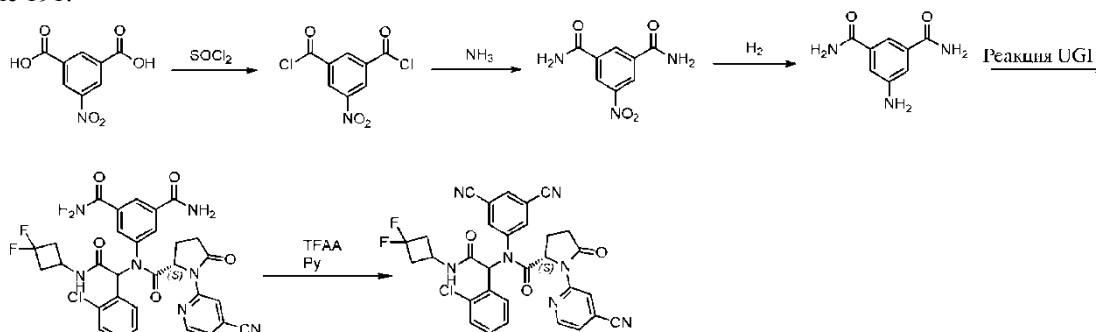
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 5H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,00-5,02 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 6H), 1,83-1,92 (m, 4H), 1,42-1,46 (m, 3H). MS: 624,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-4-фтор-N-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (отдельный энантиомер) - соединение 151:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,69-2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,53-1,38 (m, 2H). MS: 628,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 9. Получение (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дицианофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (рацемического) - соединение 191:



Этап А. 5-Нитроизофталойл дихлорид.

К раствору 5-нитроизофталевой кислоты (2,3 г, 11 ммоль) в SOCl_2 (6 мл) добавляют каплю DMF и перемешивают смесь с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют для получения сырого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах.

Этап В. 5-Нитроизофталамид.

5-Нитроизофталойл дихлорид (2,7 г, 9,7 ммоль) добавляют по частям в холодный раствор $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и образуют белый осадок. Затем смесь фильтруют, промывают избытком воды и высушивают при 110°C для получения сырого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах.

Этап С. 5-Аминоизофталамид.

К раствору 5-нитроизофталамида (2 г, 9,6 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют Pd/C (200 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи под атмосферой водорода. Суспензию фильтруют, а фильтрат концентрируют до получения желаемого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах.

Этап D. 5-((2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида)изофталамид.

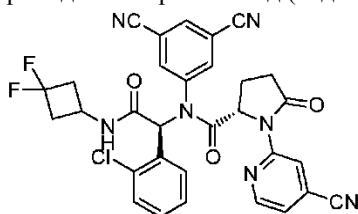
Смесь 2-хлорбензальдегида (1,0 мл, 7,3 ммоль) и 5-аминоизофталамида (1,3 г, 7,3 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин под N_2 , с последующим добавлением (S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (1,7 г, 7,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляют 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутан (854 мг, 7,3 ммоль). Смесь затем перемешивают в течение ночи, фильтруют и очищают с помощью стандартного способа для получения указанного в названии продукта.

Этап E. (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дицианофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида.

К смеси 5-((2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)изофталамида (850 мг, 1,3 ммоль) в пиридине (0,62 мл, 7,8 ммоль) и DCM (10 мл) добавляют TFAA (0,9 мл, 6,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрируют, а осадок очищают с помощью стандартного способа для получения указанного в названии продукта. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,62-8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,11 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,73 (dd, $J=9,4$, 2,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,14-2,82 (m, 3H), 2,68-2,31 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H). MS: 614,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Следующие аналоги были синтезированы с помощью методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

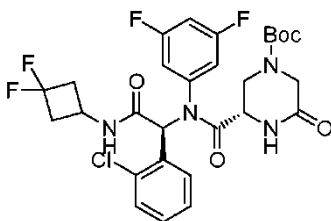
(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дицианофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 153:



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

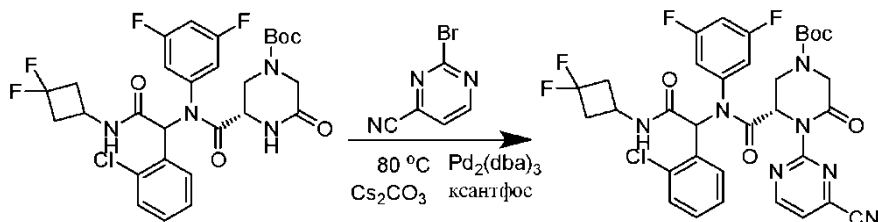
Пример 10. Получение (S)-трет-бутил 3-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (отдельный энантиомер) - соединение 97.

Соединение 97 синтезируют с использованием методики реакции UGI, изложенной в данном документе, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла, и очищенного с использованием стандартных способов.



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

Пример 11. Получение (3S)-трет-бутил 3-(((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)-амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (рацемического) - соединение 98:

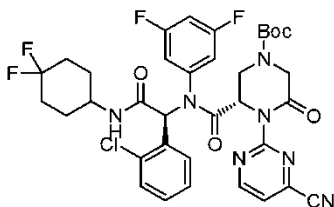


Смесь (3S)-трет-бутил-3-(((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил) (3,5-дифторфенил)карбамоил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,326 ммоль), 2-бромпиримидин-4-карбонитрила (0,489 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30,2 мг, 0,0323 ммоль), ксантфоса (19,1 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (148,7 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч под N_2 . Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,85-7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13-6,26 (m, 6H), 5,91 (d,

$J=7,6$ Гц, 1H), 4,92-4,08 (m, 5H), 3,38 (t, $J=14,9$ Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,83-2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 9H). MS:716,1 (M+1)⁺.

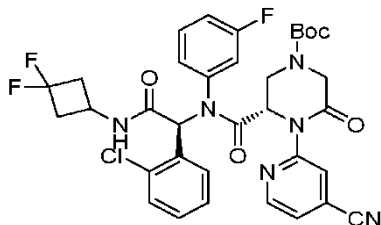
Следующие аналоги были синтезированы с помощью методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

(S)-трет-бутил 3-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат (хиральный) - соединение 93:



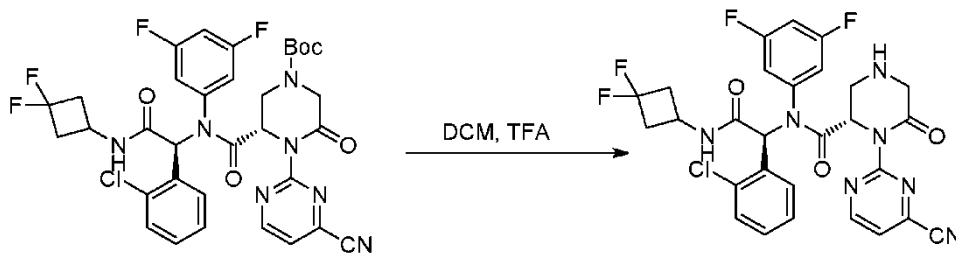
¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,08-6,62 (m, 4H), 6,63-6,37 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,85 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,63-4,23 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,24-1,91 (m, 5H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 1H). MS:744,2 (M+1)⁺.

(3S)-трет-бутил 3-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат (отдельный энантиомер) - соединение 89:



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

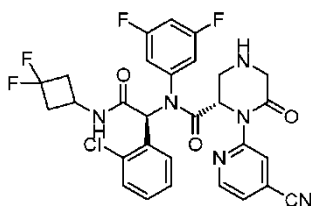
Пример 12. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 99:



TFA (0,3 мл) добавляют к раствору (S)-трет-бутил 3-(((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиримидин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч, а затем концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,21 (m, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,71-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,73 (q, $J=4,0$, 2,1 Гц, 1H), 4,36 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,64-2,35 (m, 2H). MS:616,1 (M+1)⁺.

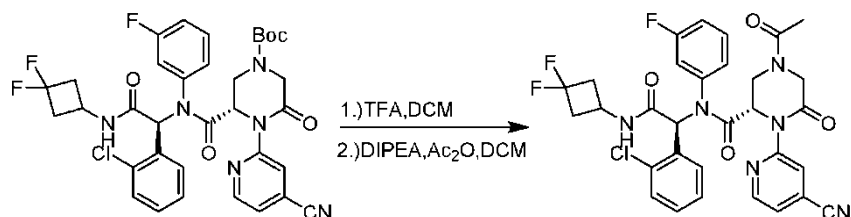
Следующее соединение синтезируют с использованием методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 100:



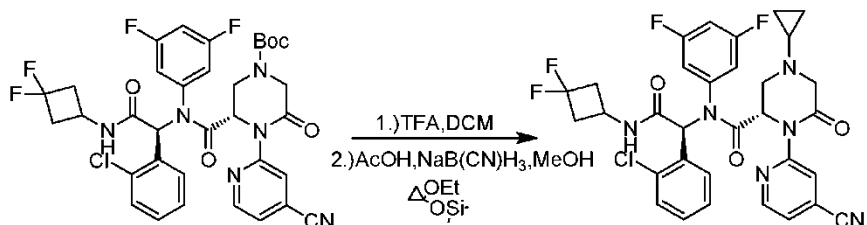
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68-8,28 (m, 1H), 7,61-7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 1,3 Гц, 0H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,66 (tt, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 6,49 (d, $J=2,7$ Гц, 0H), 6,09 (m, 1H), 4,90 (dd, $J=3,8$, 2,0 Гц, 1H), 4,42-4,16 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50-3,23 (m, 1H), 3,18-2,78 (m, 2H), 2,63-2,13 (m, 2H). MS: 615,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 13. (S)-4-ацетил-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 92:



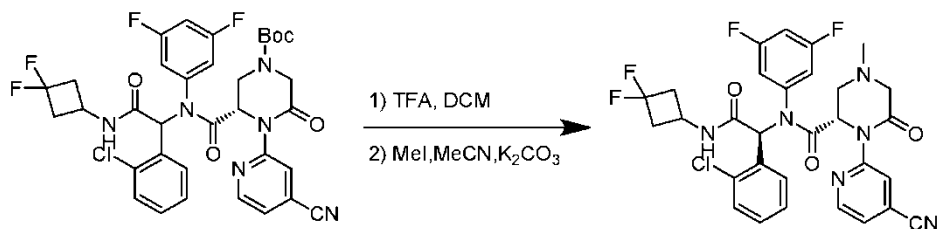
К раствору (3S)-трет-бутил 3-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,14 ммоль) в DCM (3 мл) добавляют TFA по каплям (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрируют. Осадок растворяют в DCM и охлаждают до 0°C. К смеси добавляют DIPEA (0,055 мл, 0,34 ммоль), Ac_2O (0,031 мл, 0,34 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (s, 2H), 7,70-7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,14-6,99 (m, 2H), 6,94 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,58-6,42 (m, 1H), 5,09 (dt, $J=5,2$, 3,1 Гц, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12-2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS: 639,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 14. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-4-циклопропил-N-(3,5-дифторфенил)-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 106:



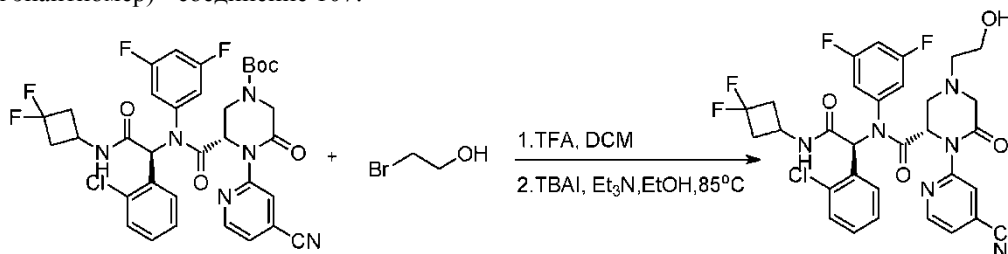
TFA (0,3 мл) добавляют к раствору (S)-трет-бутил 3-(((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,084 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрируют. Осадок растворяют в MeOH (2 мл) с последующим добавлением (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (88 мг, 0,50 ммоль), AcOH (50 мг, 0,84 ммоль) и $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (27 мг, 0,42 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при 80°C под N_2 в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяют между EtOAc и H_2O . Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76-3,59 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,59-2,31 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,61-0,37 (m, 4H). MS: 655,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 15. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-метил-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 101:



TFA (0,6 мл) добавляют к раствору (3S)-трет-бутил 3-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,042 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрируют. Осадок растворяют в MeCN (4 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (10 мг, 0,072 ммоль) и йодметана (2 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, J=4,3 Гц, 2H), 6,74 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,48-5,91 (m, 3H), 4,92 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02-2,77 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 5H), 2,04 (d, J=9,0 Гц, 1H). MS: 629 (M+1)⁺.

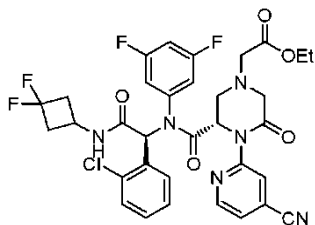
Пример 16. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-(2-гидроксиэтил)-6-оксопиперазин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 107:



К раствору (S)-трет-бутил 3-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-4-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCM (3 мл) добавляют TFA (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрируют под вакуумом. Осадок растворяют в EtOH (3 мл) с последующим добавлением TBAI (16 мг, 0,04 ммоль), Et₃N (10 мг, 0,1 моль) и 2-бромэтанола (7 мг, 0,056 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 ч, а затем фильтруют. Фильтрат концентрируют и для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (t, J=4,6 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,07 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (q, J=4,0, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 659,2 (M+1)⁺.

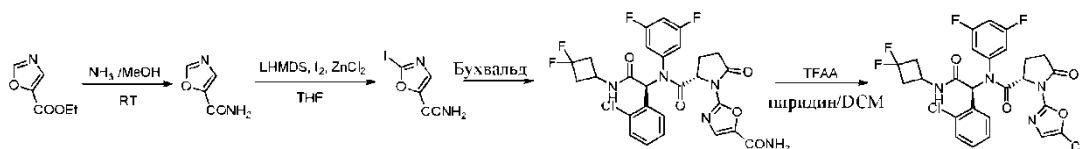
Следующее соединение синтезируют с использованием методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

Соединение 104:



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

Пример 17. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(5-цианооксазол-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 162:



Этап А. Оксазол-5-карбоксами́д.

Этилоксазол-5-карбоксилат (2 г, 14,2 ммоль) растворяют в растворе NH_3 (7 М в MeOH, 25 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтруют. Твердое вещество высушивают для получения желаемого продукта (1,5 г, 92% выход) в виде белого порошка, который используют непосредственно в следующих этапах.

Этап В. 2-Йодоксазол-5-карбоксами́д.

Оксазол-5-карбоксами́д (560 мг, 5,0 ммоль) растворяют в безводном THF (7,5 мл) и продувают N_2 . Раствор охлаждают до -42°C и обрабатывают свежим LiHMDS (15 мл, 1М в THF). Раствор становится темно-желтым, его перемешивают в течение 20 мин с последующим добавлением раствора ZnCl_2 (30 мл, 0,5 М в THF). Реакционную смесь нагревают до 0°C в течение 1 ч. После этого добавляют твердый йод (1,65 г, 6,5 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 1 ч, а затем выливают в насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, который содержит 25% водн. раствора NH_3 . Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×30 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью стандартного способа. MS: 239,0 ($\text{M}+1$)⁺.

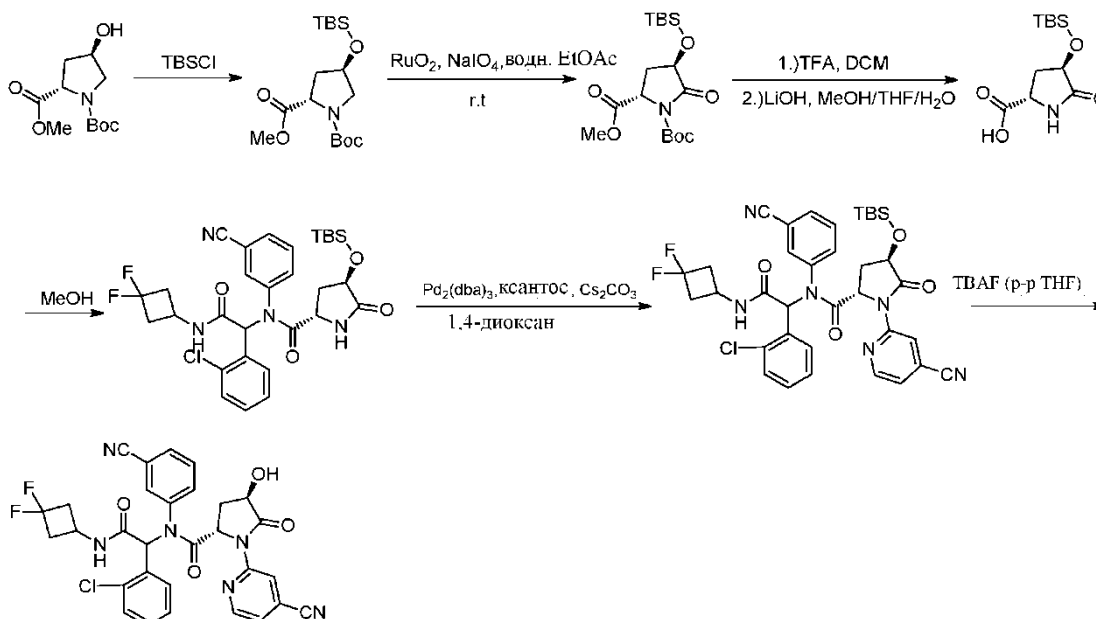
Этап С. 2-((S)-2-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)оксазол-5-карбоксами́д.

Продукт получают с помощью общей методики в реакции Бухвальда. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,68 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,82 (dd, $J=9,3, 2,6$ Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап D. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(5-цианооксазол-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксами́д.

2-((S)-2-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3,5-дифторфенил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)оксазол-5-карбоксами́д (100 мг, 0,16 ммоль) растворяют в DCM (3 мл) и сушат пиридином (0,8 мл). Добавляют TFAA (0,1 мл) и перемешивают реакционный раствор в течение 25 мин при комнатной температуре, а затем концентрируют под вакуумом. Осадок растворяют в EtOAc и промывают H_2O , насыщенным водн. NaHCO_3 и раствором соли. Органическую фазу отделяют, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,25 (td, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,80 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=9,7, 7,4$ Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,80 (dd, $J=9,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,62-2,29 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H). MS: 590,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 18. Получение (2S,4R)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-фенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксами́да (рацемического) - соединение 170:



Этап А. (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат.

Имидазол (2,8 г, 40,8 ммоль) добавляют к раствору (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил 4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 20,4 ммоль) и TBSCl (4,6 г, 30,6 ммоль) в безводном DMF (100 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем разделяют между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяют, промывают водн. LiCl (10%) и раствором соли, высушивают над безводным Na₂SO₄, а затем концентрируют. Для получения желаемого продукта в виде бесцветного масла осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 360,2 (M+1)⁺.

Этап В. (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору NaIO₄ (7,5 г, 35,0 ммоль) в воде (80 мл) добавляют RuO₂ (370 мг, 2,8 ммоль) под атмосферой азота. Полученный зелено-желтый раствор перемешивают в течение 5 мин с последующим добавлением (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 14,0 ммоль) в EtOAc (44 мл) одной порцией. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь затем разбавляют EtOAc и фильтруют через слой целита. Органический слой отделяют и промывают насыщенным водн. NaHSO₃, что приводит к выпадению черного Ru. Органический слой затем промывают соевым раствором и высушивают над безводным Na₂SO₄. Выпаривание растворителя дает желаемый продукт в виде бесцветного масла. MS: 374,2 (M+1)⁺.

Этап С. (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота.

TFA (6 мл) добавляют к раствору (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,5 г, 6,68 ммоль) в DCM (18 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрируют. Осадок растворяют в MeOH/THF (10 мл/10 мл) с последующим добавлением раствора LiOH (842 мг, 20,1 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разделяют между EtOAc и H₂O. Водный слой отделяют, а затем доводят до pH=6 с помощью 1 н водн. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл). Связанные органические слои промывают соевым раствором, высушивают над безводным Na₂SO₄, а затем концентрируют до получения желаемого продукта. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). MS: 260,1 (M+1)⁺.

Этап D. Так же, как общая методика в случае реакции Ugi, изложенной в данном документе.

Этап E. Так же, как общая методика в случае реакции Бухвальда, изложенной в данном документе.

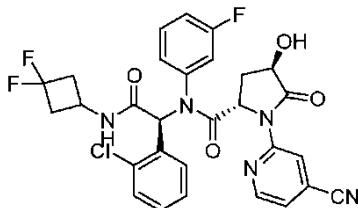
Этап F. (2S,4R)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

TBAF в THF (1N, 0,3 мл) добавляют к раствору (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(3-цианофенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0,15 ммоль) в THF при 0°C и перемешивают реакционный раствор при этой температуре в течение 20 мин. Полученную смесь концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,82-8,43 (m, 2H), 8,40-8,17 (m, 1H), 7,63-7,30 (m, 3H), 7,26-6,66 (m, 4H), 6,68-6,34 (m, 2H), 6,65-6,31 (m, 2H), 4,87-4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,01-3,76 (m, 1H), 3,15-1,96 (m, 6H). MS: 605,1 (M+1)⁺.

Следующие аналоги синтезируют с использованием методики, изложенной в данном документе, с

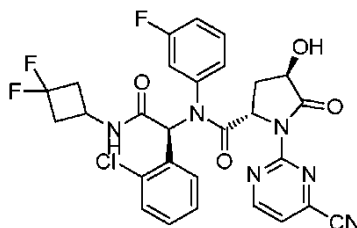
использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галогензамещенного ароматического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных в данном документе, и очищенных с использованием различных стандартных способов.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 113:



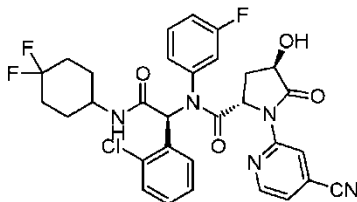
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,09-6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,77-2,14 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - соединение 120:



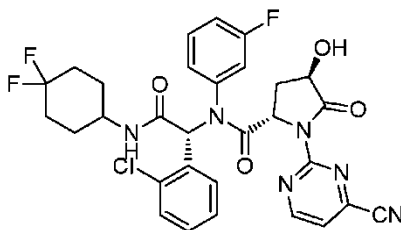
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,20-6,86 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,92-4,63 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,21 (m, 4H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 121:



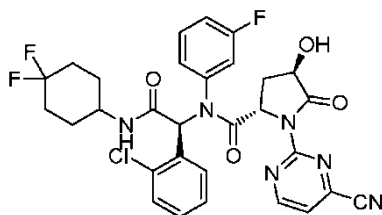
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,25-6,83 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,49 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25-1,74 (m, 7H), 1,56-1,33 (m, 2H). MS: 626,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 122:



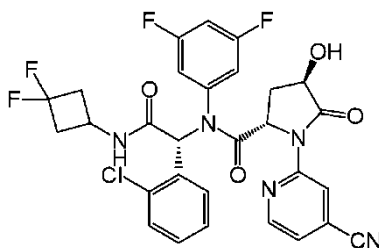
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,08-6,67 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,70 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,93-4,66 (m, 2H), 3,88 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,88-1,64 (m, 4H). MS: 627,2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

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - соединение 123:



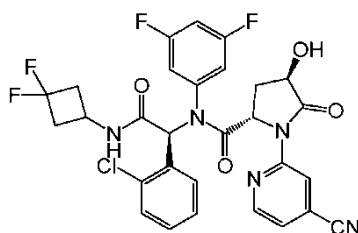
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,02 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,89-2,65 (m, 1H), 2,23-1,81 (m, 8H), 1,58-1,48 (m, 1H). MS: 627,2 ($M+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 114:



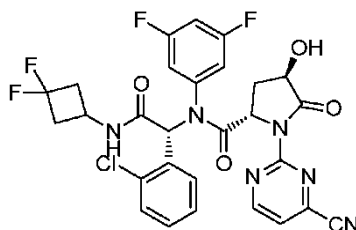
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,64-8,50 (m, 1H), 7,94-7,56 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,16-6,95 (m, 2H), 6,88-6,65 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,11 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40-4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 1H),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

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 115:



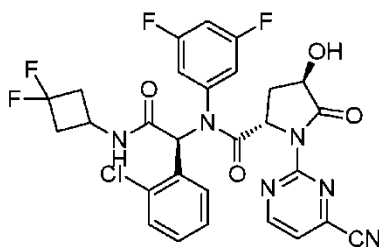
^1H NMR (400 МГц, MeOD): δ 8,65-8,50 (m, 2H), 7,54 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,65-4,49 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 2H), 2,57-2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 1H). MS: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

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 116:



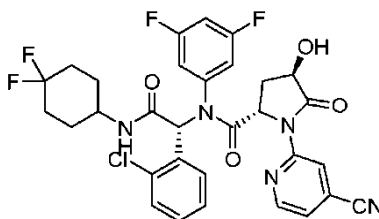
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,02 (m, 3H). MS: 617,1 ($M+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - соединение 117:



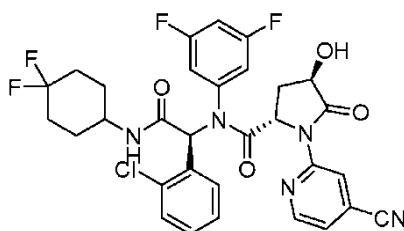
^1H NMR (400 МГц, MeOD): δ 8,88 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,16 (td, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,27-4,09 (m, 1H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,02-1,76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

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 124:



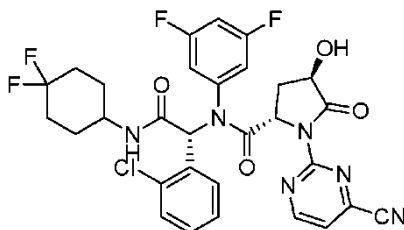
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=5,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,87 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,82 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,90-3,71 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,15-1,72 (m, 8H), 1,57-1,43 (m, 1H). MS: 644,2 (M+1) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 125:



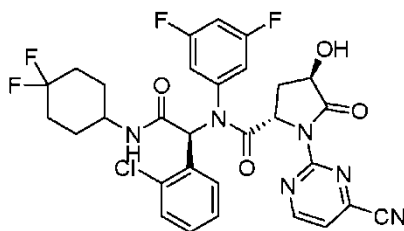
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,83-8,47 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,68 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,62 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,96-4,70 (m, 2H), 4,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14-1,74 (m, 8H), 1,55-1,41 (m, 1H). MS: 644,2 (M+1) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 126:



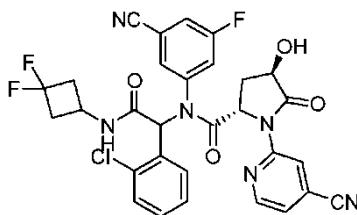
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (dd, $J=4,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 7,28-6,87 (m, 3H), 6,84-6,38 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,94-4,65 (m, 2H), 3,86 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,16-1,86 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). MS: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

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 127:



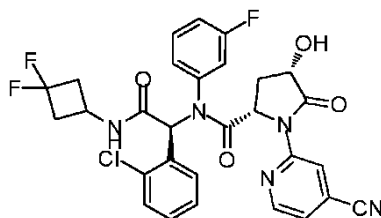
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,22 (td, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=7,8$, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,72 (tt, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,94-4,69 (m,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

(2S,4R)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (рацемический) - соединение 169:



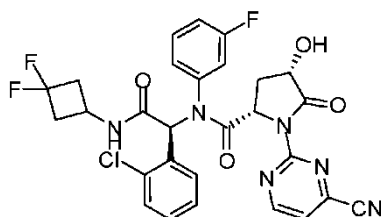
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,87-8,72 (m, 1H), 8,67-8,48 (m, 1H), 8,26-8,01 (m, 1H), 7,56-7,30 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,52-6,28 (m, 1H), 6,21-5,95 (m, 1H), 4,88-4,64 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,21-2,81 (m, 3H), 2,74-2,19 (m, 3H), 2,13-1,91 (m, 1H). MS: 623,1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

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (отдельный энантиомер) - соединение 118:



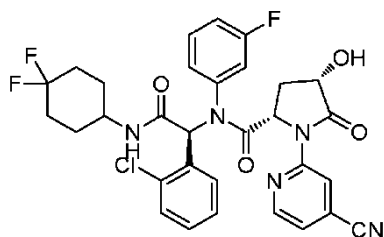
^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26-6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60-2,37 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 1H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (отдельный энантиомер) - соединение 119:



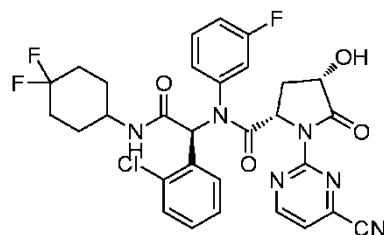
^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26-6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60-2,37 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 1H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (отдельный энантиомер) - соединение 172:



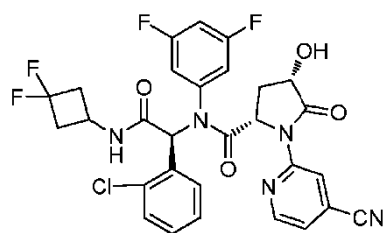
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,87-8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,74 (dd, $J=8,1, 4,6$ Гц, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,22-1,76 (m, 8H), 1,50-1,32 (m, 2H). MS: 626,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 189:



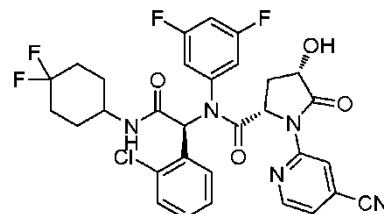
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 2H), 7,24-6,88 (m, 6H), 6,47 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,72 (d, $J=34,8$ Гц, 1H), 2,58-2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 171:



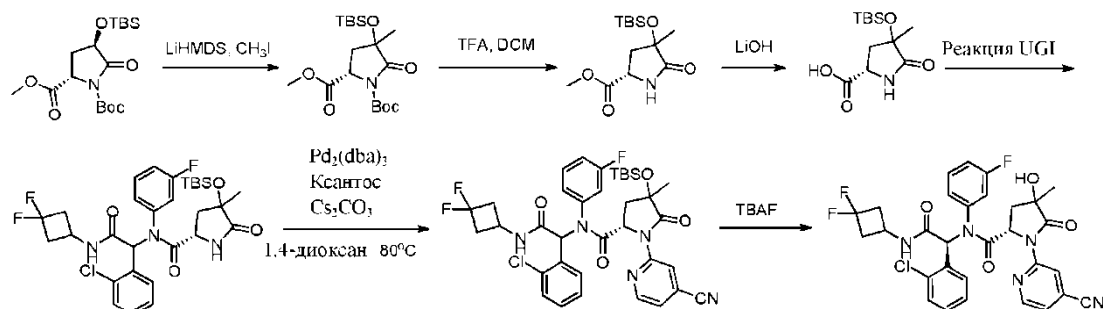
^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,17 (m, 4H), 7,15-6,91 (m, 2H), 6,84 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,54-6,36 (m, 2H), 4,87-4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99-3,77 (m, 1H), 3,15-2,78 (m, 2H), 2,62-2,26 (m, 3H), 2,26-2,08 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 174:



^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44-7,18 (m, 3H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,80 (dd, $J=8,0, 5,2$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,62-2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,48 (m, 2H). MS: 644,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 19. Получение (2S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиримидин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (отдельный энантиомер) - соединение 183:



Этап А. (2S)-1-трет-бутил 2-метил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат.

LiHMDS (1M в THF, 22,6 мл, 22,6 ммоль) добавляют в смесь (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-оксопирролидин-1,2-бикарбоксилата (6,5 г, 17,4 ммоль) в THF (60 мл) при -78°C под N₂. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Раствор йодметана (2,7 г, 19,1 ммоль) в THF (10 мл) добавляют по каплям в вышеуказанную смесь за 30 мин. Затем раствор перемешивают при -78°C еще в течение 25 мин. Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь быстро охлаждают NH₄Cl и экстрагируют с помощью этилацетата (60 мл×3). Связанные органические слои высушивают и концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. MS: 388 (M+1)⁺.

Этап В. (2S,4S)-метил 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат.

Раствор (2S)-1-трет-бутил 2-метил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (960 мг, 25 ммоль) в TFA/DCM (об./об.=1:3) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрируют для получения желаемого продукта, который используют непосредственно в следующих этапах. MS: 288 (M+1)⁺.

Этап С. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты.

К раствору (2S)-метил 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (400 мг, 1,4 ммоль) в MeOH/THF/H₂O (об./об./об.=2:2:1) добавляют LiOH (50 мг, 2,1 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрируют. Осадок разделяют между этилацетатом и водой. Водную фазу отделяют и доводят до pH=3-4 с помощью 1N раствора HCl. Водный слой затем экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным Na₂SO₄ и концентрируют для получения желаемого продукта. MS: 274 (M+1)⁺.

Этап D. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

Раствор 3-фторанилина (83 мг, 0,75 ммоль) и 2-хлорбензальдегида (105 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, с последующим добавлением (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (205 мг, 0,75 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин с последующим добавлением 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутана (105 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют, а осадок затем очищают с помощью стандартного способа для получения желаемого продукта. MS: 624 (M+1)⁺.

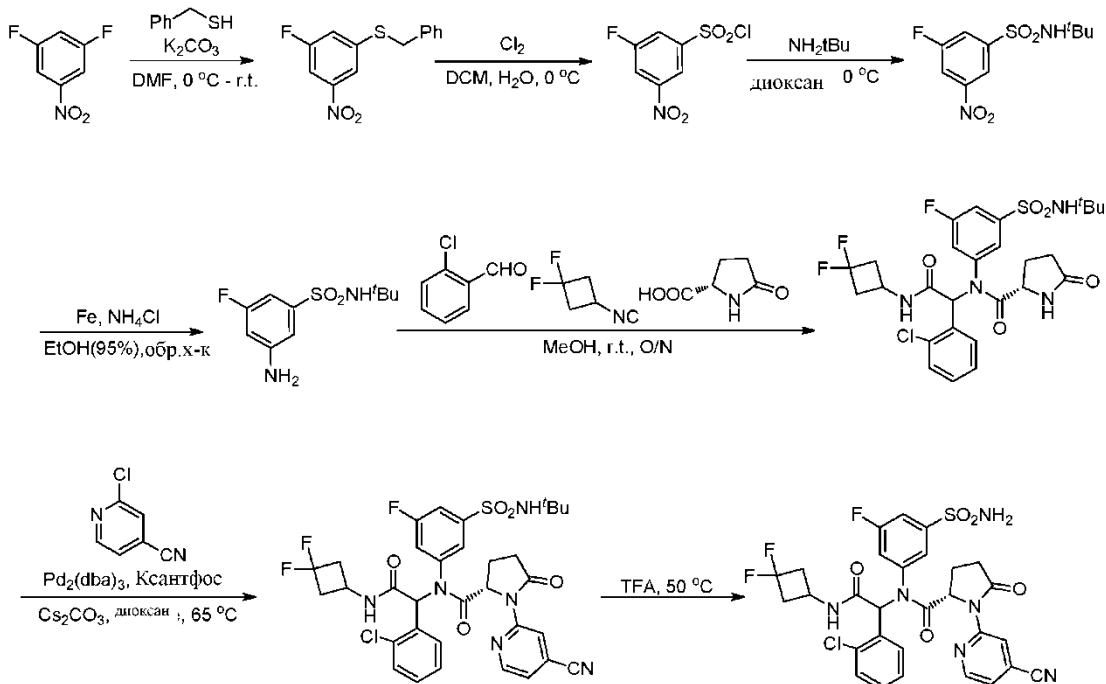
Этап Е. (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

Смесь, которая состоит из (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (200 мг, 0,32 ммоль), 2-бромизоникотинитрила (88 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (146 мг, 0,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (29 мг, 0,032 ммоль), ксантфоса (19 мг, 0,032 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл) перемешивают под N₂ при 80°C в течение ночи. После фильтрации фильтрат концентрируют под вакуумом, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. MS: 726 (M+1)⁺.

Этап F. (2S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-гидрокси-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

К раствору (2S)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (50 мг, 0,07 ммоль) в THF (2 мл) добавляют TBAF (36 мг, 0,14 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин, а затем разделяют между водой и EtOAc. Связанные органические слои разделяют, сушат и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью стандартного способа. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,54-7,17 (m, 5H), 6,98-6,84 (m, 3H), 6,67 (dd, J=8,6 Гц, 1H), 6,33 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,22-2,35 (m, 6H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: 612,2 (M+1)⁺.

Пример 20. Получение (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-сульфамойлфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (рацемического) - соединение 158:



Этап А. Бензил(3-фтор-5-нитрофенил)сульфан.

К раствору 1,3-дифтор-5-нитробензола (15,9 г, 100 ммоль) в DMF (160 мл) добавляют K_2CO_3 (15,8 г, 110 ммоль) и фенилметантиол (12,4 г, 100 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем быстро охлаждают H_2O . Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×100 мл). Связанные органические слои высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом для получения сырого продукта в виде желтого масла, который используют в следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап В. 3-Фтор-5-нитробензол-1-сульфонил хлорид.

К раствору бензил(3-фтор-5-нитрофенил)сульфан (3,0 г) в DCM (30 мл) добавляют деионизированную воду (30 мл). Затем хлор медленно барботируют в смесь до тех пор, пока не наблюдался полный расход исходного материала (проверяют с помощью TLC). Органический слой отделяют, промывают насыщ. водн. раствором $Na_2S_2O_3$, высушивают и концентрируют для получения сырого продукта, который используют в следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап С. N-трет-бутил-3-фтор-5-нитробензолсульфонамид.

К раствору хлорида 3-фтор-5-нитробензол-1-сульфонил в сухом диоксане (30 мл) медленно добавляют трет-бутиламин (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем концентрируют и для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,43 (s, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 1,12 (s, 9H).

Этап D. 3-Амино-N-трет-бутил-5-фторбензолсульфонамид.

N-трет-бутил-3-фтор-5-нитробензолсульфонамид (1,0 г, 3,6 ммоль), железный порошок (1,0 г, 18 ммоль) и NH_4Cl (1,0 г, 18 ммоль) смешивают в EtOH (95%, 10 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч, а затем фильтруют. Фильтрат концентрируют, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,45 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,11 (s, 9H).

Этап Е. Так же, как в общих методиках в случае реакции Ugi, изложенной в данном документе.

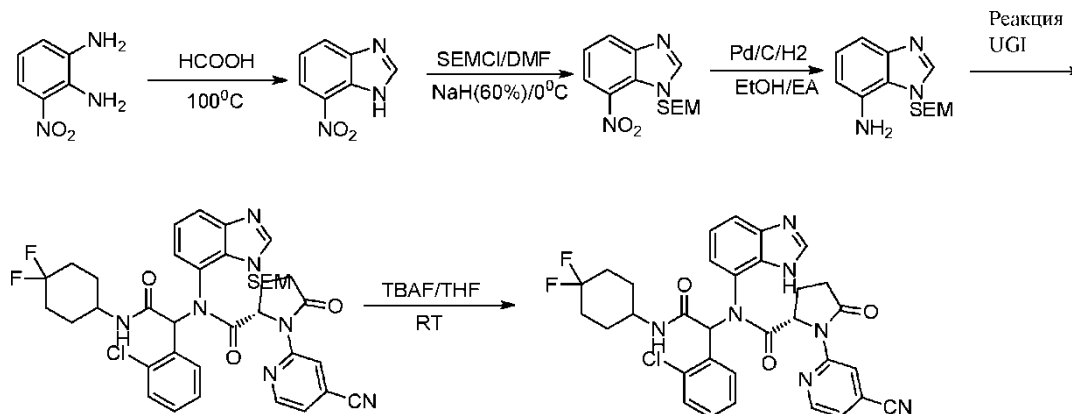
Этап F. Так же, как в общих методиках в случае реакции Бухвальда, изложенной в данном документе.

Этап G. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фтор-5-сульфамойлфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида.

К раствору (2S)-N-(3-(N-трет-бутилсульфамойл)-5-фторфенил)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и нейтрализуют насыщенным водн. $NaHCO_3$. Смесь затем экстрагируют с помощью EtOAc (3×10 мл). Связанные органические слои высушивают и концентрируют. Осадок очи-

щают с помощью стандартного способа для получения целевого соединения. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,90-8,84 (m, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,21 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). MS: 661 ($M+1$) $^+$.

Пример 21. Получение (2S)-N-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (рацемического) - соединение 141:



Этап А. 7-Нитро-1H-бензо[d]имидазол.

Раствор 3-нитробензол-1,2-диамина (900 мг, 5,88 ммоль) в AcOH (12 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. Смесь нейтрализуют водн. NaHCO_3 до $\text{pH}=8$ при 0°C, а осадок собирают с помощью фильтрации. Осадок высушивают под вакуумом для получения желаемого продукта.

Этап В. 7-Нитро-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол.

NaH (331 мг, 8,28 ммоль) добавляют к раствору 7-нитро-1H-бензо[d]имидазола (900 мг, 5,52 ммоль) в DMF (7 мл) при 0°C под N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляют SEMCl (1,38 г, 8,28 ммоль), а полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь быстро охлаждают H_2O и экстрагируют с помощью EtOAc (3×30 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта в виде желтого масла осадок очищают с помощью колоночной хроматографии.

Этап С. 1-((2-(Триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-амин.

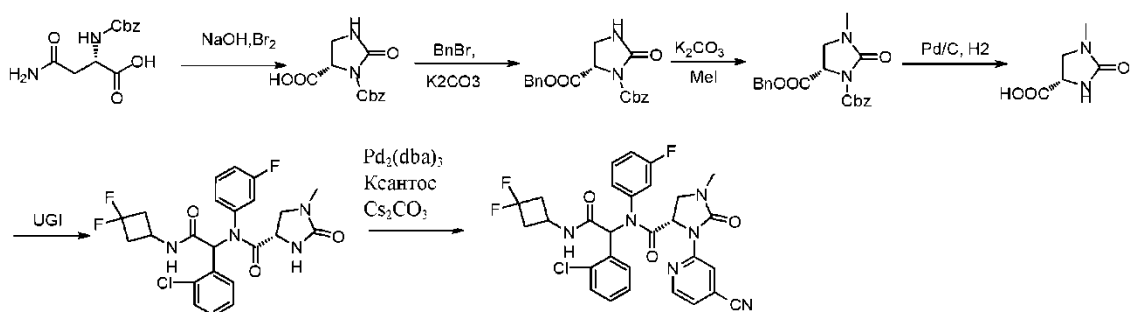
К раствору 7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазола (600 мг, 2,05 ммоль) в EtOH/EtOAc (10 мл/2 мл) добавляют Pd/C (60 мг). После перемешивания под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа.

Этап D. Так же, как общая методика в течение реакции UGI, изложенной в данном документе.

Этап E. (2S)-N-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида.

TBAF (1M в THF, 3 мл) добавляют к раствору (2S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пирролидин-2-карбоксамида в THF (0,5 мл) при 0°C под N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 ч реакционную смесь быстро охлаждают водой при 0°C. Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3×10 мл). Связанные органические слои промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Для получения желаемого продукта полученный осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 13,08 (s, 1H), 8,92-8,39 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,13-6,70 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,20-5,29 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,97-2,39 (m, 2H), 2,36-1,70 (m, 9H), 1,40 (m, 2H). MS: 632,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 22. Получение (4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида (рацемического) - соединение 79:



Этап А. (S)-3-(бензилоксикарбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота.

К раствору 6,6 г гидроксида натрия в 140 мл воды при 0°C, добавляют по каплям 8,8 г брома с последующим добавлением (S)-4-амино-2-(бензилоксикарбониламино)-4-оксобутановой кислоты (13,4 г, 50 ммоль) по частям за 3 мин. Полученный желтый раствор нагревают до 50°C в течение 1 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. После добавления тиосульфата натрия (2,0 г) реакционную смесь промывают эфиром (2×30 мл). Водный слой подкисляют до pH 1-2 с помощью 6 н HCl. После образования осадка суспензию фильтруют. Липкий материал собирают и перекристаллизуют в MeOH для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 5,27-5,04 (m, 2H), 4,66 (dd, J=10,2, 3,2 Гц, 1H), 3,63 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=9,7, 3,2 Гц, 1H).

Этап В. (S)-Дибензил 2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат.

В 500 мл колбу добавляют (S)-3-(бензилоксикарбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (5,3 г, 20 ммоль), BnBr (2,8 мл, 23 ммоль), K₂CO₃ (8,28 г, 60 ммоль) и ацетонитрил (250 мл). Реакционный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч, охлаждают, а затем фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,25 (m, 10H), 6,36 (s, 1H), 5,30-5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 3,74 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=9,7, 3,7 Гц, 1H).

Этап С. (S)-Дибензил-3-метил-2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат.

В сухую 100 мл колбу добавляют (S)-дибензил 2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (1,5 г, 4,24 ммоль), K₂CO₃ (1,17 г, 8,47 ммоль), MeI (5,2 мл, 84,7 ммоль) и ацетон (50 мл). Реакционный раствор нагревают с обратным холодильником и перемешивают в течение ночи. Полученную реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом и для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40-7,26 (m, 10H), 5,27-5,07 (m, 4H), 4,70 (dd, J=10,2, 3,8 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=10,1, 9,7 Гц, 1H), 3,31 (dd, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H). MS: 369 (M+1)⁺.

Этап D. (S)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты.

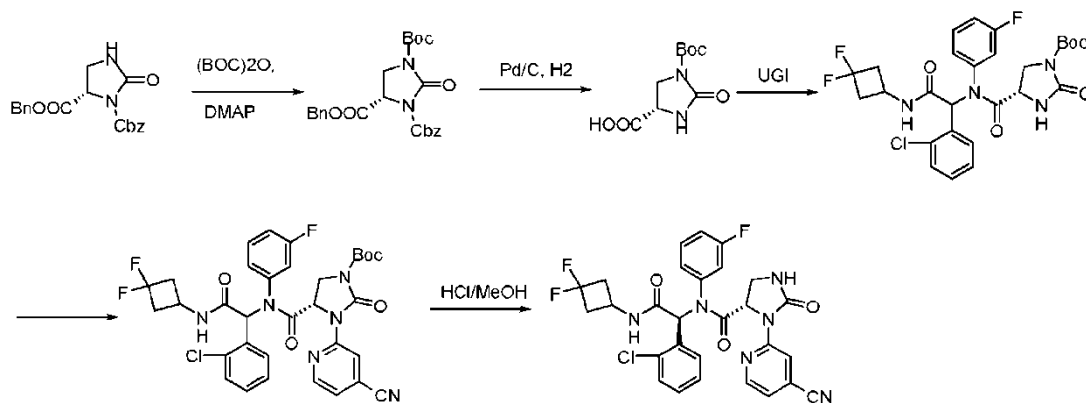
В сухую 50 мл колбу добавляют (S)-дибензил 2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (0,5 г, 1,36 ммоль), Pd/C (10%, 100 мг) и MeOH (15 мл). Суспензию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой водорода. Полученную реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD): δ 4,21 (dd, J=9,9, 4,8 Гц, 1H), 3,70 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=9,3, 4,8 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H). MS: 145 (M+1)⁺.

Этап Е. (4S)-N-(1-(2-Хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-N-(3-фторфенил)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида.

Смесь 2-хлорбензальдегида (165 мг, 1,18 ммоль) и 3-фторбензоламина (131 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют (S)-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (170 мг, 1,18 ммоль), а реакционную смесь перемешивают еще в течение 15 мин с последующим добавлением 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутана (138 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. MS: 495 (M+1)⁺.

Этап F. Так же, как Бухвальда реакция (методика, изложенная в данном документе). ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,64-8,34 (m, 2H), 7,94-7,59 (m, 1H), 7,50-6,61 (m, 8H), 6,34-6,07 (m, 1H), 4,94-4,67 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,46-3,22 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 2H). MS: 597 (M+1)⁺.

Пример 23. Получение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида (отдельный энантиомер) - соединение 80:



Этап А. (S)-3,4-Дибензил 1-трет-бутил 2-оксоимидазолидин-1,3,4-трикарбоксилат.

В 25 мл колбу добавляют (S)-дибензил 2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль), $(\text{BOC})_2\text{O}$ (26 мг, 0,12 ммоль), TEtOAc (0,06 мл, 0,3 ммоль), DMAP (кат.) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель затем удаляют под вакуумом, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,27 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (dd, $J=10,2$, 3,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=11,1$, 10,3 Гц, 1H), 3,74 (dd, $J=11,2$, 3,5 Гц, 1H), 1,51 (s, 9H).

Этап В. (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота.

В сухую 50 мл колбу добавляют (S)-3,4-дибензил-1-трет-бутил-2-оксоимидазолидин-1,3,4-трикарбоксилат (1,24 г, 2,73 ммоль), Pd/C (10%, 200 мг) и MeOH (30 мл). Суспензию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой водорода. Реакционную смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта. ^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25-3,94 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Этап С. (4S)-трет-бутил-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат.

Смесь 2-хлорбензальдегида (122 мг, 0,87 ммоль) и 3-фторбензоламина (97 мг, 0,87 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,87 ммоль) и перемешивают реакционную смесь еще в течение 15 мин с последующим добавлением 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутана (102 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,46-6,59 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 4,41-4,04 (m, 2H), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,64-3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71-2,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 581 ($\text{M}+1$)⁺.

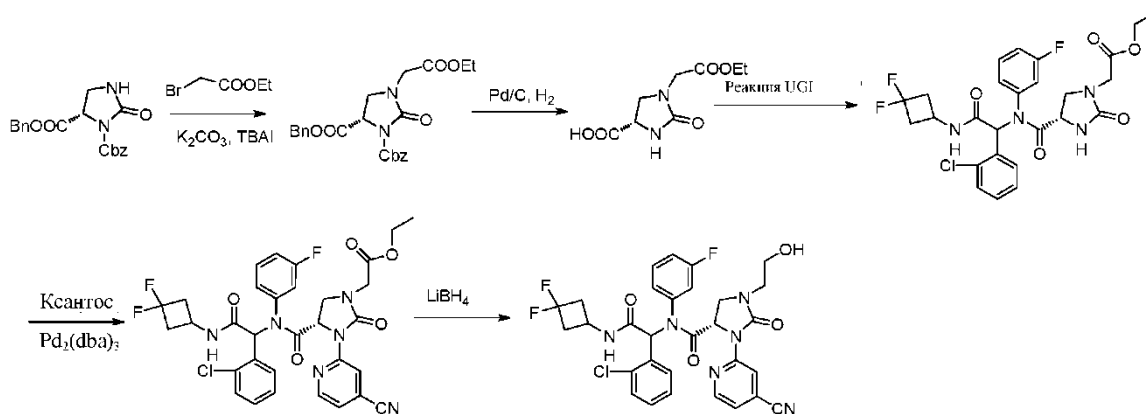
Этап D. (4S)-трет-бутил-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат.

В 25 мл колбу, которая загружена 1,4-диоксаном (4,5 мл), добавляют (4S)-трет-бутил 4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,43 ммоль), 2-бромизоникотинитрил (122 мг, 0,65 ммоль), Cs_2CO_3 (281 мг, 0,862 ммоль), ксантфос (25 мг, 0,043 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,043 ммоль). Смесь дегазируют и снова заполняют азотом, а затем нагревают до 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а осадок очищают с помощью стандартного способа для получения обоих эпимеров. Эпимеры дополнительно разделяют с помощью стандартного способа для получения желаемого продукта. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37-7,16 (m, 4H), 7,15-6,76 (m, 4H), 6,56-6,31 (m, 2H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (dd, $J=10,8$, 5,1 Гц, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,61-2,27 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). MS: 683 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап Е. (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид.

К раствору 2N HCl/MeOH (2 мл) при 0°C добавляют 50 мг (S)-трет-бутил-4-(((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилата. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч. Растворитель удаляют под вакуумом, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50-6,81 (m, 8H), 6,47 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,39 (dd, $J=9,9$, 4,5 Гц, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63-2,36 (m, 2H). MS: 583 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 24. Получение (4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (рацемического):



Этап А. (S)-дибензил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат.

В сухую 50 мл колбу, загруженную DME (5 мл), добавляют (S)-дибензил-2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (200 мг, 0,56 ммоль), K_2CO_3 (156 мг, 1,13 ммоль) и этил-2-бромацетат (0,13 мл, 1,13 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом, а для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью колоночной хроматографии в виде бесцветного масла. 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,45-7,25 (m, 10H), 5,41-5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, $J=10,2$, 3,5 Гц, 2H), 4,29-4,08 (m, 3H), 3,90 (dd, $J=12,2$, 7,2 Гц, 2H), 3,45 (dd, $J=9,2$, 3,5 Гц, 1H), 1,28 (td, $J=7,1$, 2,1 Гц, 3H).

Этап В. (S)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота.

В сухую 50 мл колбу добавляют (S)-дибензил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (170 мг, 0,386 ммоль), Pd/C (10%, 35 мг) и MeOH (4 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой водорода. Реакционную смесь фильтруют, а фильтрат концентрируют под вакуумом для получения желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества. 1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 4,30 (dd, $J=10,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,20 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, $J=9,0$, 4,8 Гц, 1H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Этап С. Этил 2-((4S)-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат.

Смесь 2-хлорбензальдегида (518 мг, 3,70 ммоль) и 3-фторбензоламина (411 мг, 3,7 ммоль) в MeOH (12 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют (S)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (800 мг, 3,7 ммоль), а реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 мин с последующим добавлением 1,1-дифтор-3-изоцианоциклобутана (600 мг, 3,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. MS:567 ($M+1$)⁺.

Этап D. Этил 2-((4S)-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат - соединение 94.

В 25 мл колбу добавляют этил 2-((4S)-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат (50 мг, 0,0882 ммоль), 2-бромизоникотинитрил (21 мг, 0,115 ммоль), Cs_2CO_3 (58 мг, 0,176 ммоль), ксантфос (5,2 мг, 0,009 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (8,2 мг, 0,009 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Смесь дегазируют и снова заполняют азотом, а затем нагревают до 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждают, фильтруют, а затем фильтрат концентрируют под вакуумом. Осадок очищают с помощью стандартного способа для получения обоих эпимеров. 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,63-8,57 (s, 1H), 8,55-8,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-6,84 (m, 8H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,22-5,94 (m, 1H), 5,06-4,77 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,21 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82-3,46 (m, 3H), 3,12-2,82 (m, 2H), 2,66-2,25 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). MS:669 ($M+1$)⁺.

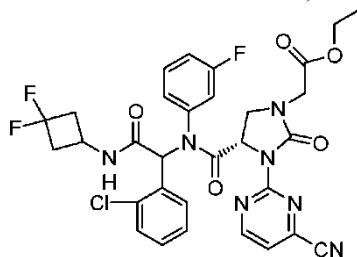
Этап Е. (4S)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-3-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид - соединение 112.

К раствору этил-2-((4S)-4-((1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-2-оксо-3-(пиридин-2-ил)имидазолидин-1-ил)ацетата (100 мг, 0,155 ммоль) в DME (2 мл) при 0°C добавляют $LiBH_4$ (22 мг) в виде двух порций. Смесь перемешивают в течение 0,5 ч, а затем нагревают до комнатной температуры. Полученную смесь перемешивают еще в течение 2 ч и быстро охлаждают с помощью H_2O (2 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×10 мл). Связанные органические слои совмещают, промывают солевым раствором, высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Для получения желаемого продукта осадок очищают с помощью стандартного способа. 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,62-8,55 (m, 2H), 7,63 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40-6,85 (m, 8H), 6,47-6,2 (m, 2H), 4,90-4,69 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,71-3,19 (m, 5H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,63-2,35 (m, 2H). MS:603 ($M+1$)⁺.

Следующее соединение синтезируют с использованием методики, изложенной выше, с использованием соответствующего альдегида, амина, карбоновой кислоты, изоцианида и галоген-замещенного аро-

матического цикла или гетероциклического (гетероароматического) цикла с использованием реагентов и растворителей, изложенных выше, и очищенных с использованием стандартных способов.

Этил 2-((4S)-4-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторфенил)карбамоил)-3-(4-цианопиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат (рацемический) - соединение 111:



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

Пример А. In vitro анализы в случае ингибиторов IDH1m (R132H или R132C).

Проверяемое соединение получают в виде 10 ммоль исходной смеси в DMSO и разбавленной до 50X конечной концентрации в DMSO, в случае 50 мкл реакционной смеси. Активность энзима IDH превращать α -кетоглутарат в 2-гидроксиглутаровую кислоту измеряют с использованием анализа, основанного на снижении NADPH. В анализе измеряют остающийся в конце реакции кофактор с помощью добавления каталитического избытка диафоразы и резазурина для того, чтобы генерировать флуоресцентный сигнал в пропорции с количеством остающегося NADPH. Энзим гомодимера IDH1-R132 является разбавленным до 0,125 нг/мл в 40 мкл буфера для анализа (150 ммоль NaCl, 20 ммоль Tris-Cl pH 7,5, 10 ммоль MgCl_2 , 0,05% BSA, 2 ммоль β -меркаптоэтанол); добавляют 1 мкл проверяемого соединения, разбавленного в DMSO, и инкубируют смесь в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию начинают с добавлением 10 мкл Substrate Mix (20 мкл NADPH, 5 ммоль α -кетоглутарата, в буфере для анализа) и инкубируют смесь в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливают добавлением 25 мкл буфера для детектирования (36 нг/мл диафоразы, 30 ммоль резазурина, в 1X буфере для анализа) и инкубируют в течение 1 мин перед тем, как прочитать на автоматическом фотометре для планшетов SpectraMax при Ex544/Em590.

Соединения анализируют на их активности против IDH1 R132C с помощью того же анализа, как указано выше, со следующими изменениями: буфер для анализа представляет собой 50 ммоль фосфата калия, pH 6,5; 40 ммоль карбоната натрия, 5 ммоль MgCl_2 , 10% глицерина, 2 ммоль β -меркаптоэтанола и 0,03% BSA. Концентрация NADPH и α -кетоглутарата в субстратном буфере составляет 20 мкмоль и 1 ммоль соответственно.

Репрезентативные соединения формулы I, приведенные в табл. 1, проверяют в этом анализе или аналогичном анализе, а результаты приведены ниже в табл. 2. Как используют в табл. 2, "А" относится к активности ингибитора против IDH1 R132H или IDH1 R132C с $\text{IC}_{50} \leq 0,1$ мкмоль; "В" относится к активности ингибитора против IDH1 R132H или IDH1 R132C с IC_{50} от 0,1 до 0,5 мкмоль; "С" относится к активности ингибитора против IDH1 R132H или IDH1 R132C с IC_{50} от 0,5 до 1 мкмоль; "D" относится к активности ингибитора против IDH1 R132H или IDH1 R132C с IC_{50} от 1 до 2 мкмоль.

Таблица 2. Активности ингибитора репрезентативных соединений формулы I

№ соед.	I D H R 1 3 2 C I C 5 0 (м к м о л ь)	I D H R 1 3 2 H I C 5 0 (м к м о л ь)	H T 1 0 8 0 I C 5 0 (м к м о л ь)	U 8 7 M G I C 5 0 (м к м о л ь)
1	A	A	A	B
2	D	B		
3	B	B	B	
4	A	A	A	A
5	A	A	A	B
6	A	B	B	
7	A	A	A	A
8	B	C		
9	A	A	A	A
10	B	B		
11	B	B		
12	A	B	B	
13	C	C		
14	A	A	A	B
15	A	A	B	B
16	B	B	B	C
17	B	B	C	D
18	A	A	A	A
19	B	C		

№ соед.	I D H R 1 3 2 C I C 5 0 (м к м о л ь)	I D H R 1 3 2 H I C 5 0 (м к м о л ь)	H T 1 0 8 0 I C 5 0 (м к м о л ь)	U 8 7 M G I C 5 0 (м к м о л ь)
20	A	A	B	B
21	A	A	A	B
22	B	B		
23	A	B	B	B
24	C	D		
25	B	C		
26	A	B	B	
27	A	A		
28	A	B	A	
29	A	A		A
30	A	A		B
31	A	B	C	
32	B	D		
33	A	A	A	B
34	A	B	C	

35	A	B	B	
36	B	B		
37	A	A	A	A
38	C	D		
39	C	D		
40	A	A	B	B
41	A	B	C	
42	B	C		
43	A	A	A	A
44	B	B		
45	A	A	B	B
46	C	D		
47	A	A	A	B
48	A	A	B	B
49	A	A	B	B

50	C	D		
51	A	B	B	B
52	A	A		
53	A	A	A	A
54	B	B		
55	A	A	A	A
56	A	A		
57	B	C		
58	A	A	A	A
59	B	C		
60	B	B		
61	B	B		
62	A	B		
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A

68	A	A	A	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	A
74	A	A	A	A
75	A	A	A	A
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	A	A	A
80	A	A	A	A
81	A	A	A	A
82	A	A	A	A

83	A	A	A	A
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	A	A
90	A	A	A	A
91	A	A	A	A
92	A	A	A	A
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	A	A

98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	A	B
103	A	A	A	B
104	A	A	A	A
105	A	A	A	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A

108	A	A	A	A
109	A	A	A	B
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	A	A
113	A	A	A	A
114	A	A	A	A
115	A	A	A	A
116	A	A	A	B
117	A	A	A	A

1				
1	A	A	A	A
8				
1				
1	A	A	A	B
9				
1				
2	A	A	A	B
0				
1				
2	A	A	A	A
1				
1	A	A	A	B
2				
2				
1	A	A	A	A
2				
3				
1	A	A	A	A
2				
4				
1	A	A	A	A
2				
5				
1	A	A	A	B
2				
6				
1	A	A	A	A
2				
7				
1				
3	A	A	A	A
8				
1				
3	A	A	A	A
9				
1	A	A	A	A
4				
0				
1	A	A	A	A
4				
1				
1	A	A	A	A
4				
2				
1	A	A	A	A
4				
3				
1	A	A	A	A
4				
4				
1	A	A	A	A
4				
5				
1	A	A	A	A
4				
6				
1	A	A	A	A
4				
7				

1				
2	A	A	A	A
8				
1				
2	A	A	A	A
9				
1				
3	A	A	A	A
0				
1				
3	A	A	A	A
1				
1	A	A	A	A
3				
2				
1	A	A	A	A
3				
2				
1	A	A	A	A
3				
3				
1	A	A	A	A
3				
4				
1	A	A	A	A
3				
5				
1	A	A	A	A
3				
6				
1	A	A	A	A
3				
7				
1				
4	A	A	A	A
8				
1				
4	A	A	A	A
9				
1	A	A	A	A
5				
0				
1	A	A	A	A
5				
1				
1	A	A	A	A
5				
2				
1	A	A	A	A
5				
3				
1	A	A	A	A
5				
4				
1	A	A	A	A
5				
5				
1	A	A	A	A
5				
6				
1	A	A	A	A
5				
7				

158	A	A	A	A
159	A	A	A	A
160	A	A	A	A
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	A
165		A	A	A
166	A	A	A	A
167		A	A	A

168	A	A	A	A
169		A	A	A
170		A	A	A
171		A	A	A
172		A	A	A
173		A	A	A
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	A	A
177	A	A	A	A

178	A	A	B	A
179	A	A	A	A
180	A	A	A	A
181	A	A	A	A
182	A	A	A	A
183		A	A	A
184	A	A	A	A
185	A	A	A	A
186	A	A	A	A
187	A	A	A	A
198	A	A	A	A
199	A	A	A	A
200	A	A	A	A
201	A	A	A	A
202		A	A	A
203		A	A	A
204	A	A	A	A
205	A	A	A	A

188	A	A	A	A
189		A	A	A
190	A	A	A	A
191	A	A	A	A
192		A	A	A
193	A	A	A	A
194		A	A	A
195		A	A	A
196		A	A	A
197	A	A	A	A
206		A	A	A
207	A	A	A	A
208	A	A	A	A
209	A	A	A	A
210	A	A	A	A
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A

Пример В. Клеточные анализы в случае ингибиторов IDH1m (R132H или R132C).

Клетки (HT1080 или U87MG) выращивают в пробирках T125 в DMEM, которые содержит 10% FBS, 1х пенициллин/стрептомицин и 500 нг/мл G418 (присутствующие только в клетках U87MG). Их собирают с помощью трипсина и высевают в 96-луночные планшеты с белым дном с плотностью 5000 клеток/луночка при 100 мкл/луночка в DMEM с 10% FBS. В колонки 1 и 12 клетки не помещают. Клетки инкубируют в

течение ночи при 37°C в 5% CO₂. На следующий день проверяемое соединения получают при 2х конечной концентрации и добавляют 100 мкл в каждую лунку с клеткой. Конечная концентрация DMSO составляет 0,2% и в ряд G высевают контрольные лунки с DMSO. Планшеты затем помещают в инкубатор на 48 ч. Через 48 ч из каждой лунки удаляют 100 мкл среды и с помощью LC-MS анализируют концентрации 2-HG. Клеточный планшет помещают обратно в инкубатор еще на 24 ч. Через 72 ч после добавления соединения размораживают и смешивают 10 мл/планшет реагента Promega Cell Titer Glo. Клеточный планшет удаляют из инкубатора и оставляют для уравнивания до комнатной температуры. Затем в среду каждой лунки добавляют по 100 мкл реагента Promega Cell Titer Glo. После этого клеточный планшет помещают в орбитальный встряхиватель на 10 мин, после чего оставляют при комнатной температуре на 20 мин. Затем планшет считывают с помощью люминесценции с временем интеграции 500 мс.

IC₅₀ при ингибировании получения 2-HG (концентрация проверяемого соединения снижает получение 2HG на 50%, по сравнению с контролем) в этих двух клеточных линиях в случае различных соединений формулы I, приведенных в табл. 2 выше. Как используется в табл. 2, "А" относится к IC₅₀ при ингибировании получения 2-HG ≤ 0,1 мкмоль; "В" относится к IC₅₀ при ингибировании получения 2-HG от 0,1 до 0,5 мкмоль; "С" относится к IC₅₀ при ингибировании получения 2-HG от 0,5 до 1 мкмоль; "D" относится к IC₅₀ при ингибировании получения 2-HG от 1 до 2 μM.

Пример С. Метаболические стабильности соединений формулы I.

Метаболические стабильности соединений формулы I могут быть проверены с помощью следующего анализа, и может быть рассчитан экстракционный индекс (Eh) видов конкретных микросом печени (LM).

1. Буфер А: 1,0 л 0,1 М буфера на основе дигидрофосфата калия, который содержит 1,0 ммоль EDTA; буфер В: 1,0 л 0,1 М буфера на основе гидроокиси калия, который содержит 1,0 ммоль EDTA; буфер С: 0,1 М буфера на основе фосфата калия, 1,0 ммоль EDTA, pH 7,4 титрованием 700 мл буфера В буфером А при контроле pH-метром.

2. Раствор добавления соответствующих соединений (кетансерина) и проверяемых соединений:

500 мкмоль раствора добавления: добавляют 10 мкмоль 10 ммоль раствора исходной смеси DMSO в 190 мкл CAN;

1,5 мкмоль раствора добавления в микросомах (0,75 мг/мл): добавляют 1,5 мкмоль 500 мкмоль раствора добавления и 18,75 мкмоль 20 мг/мл микросомов печени в 479,75 мкл буфера С.

3. Раствор исходной смеси NADPH (6 mM) получают с помощью растворения NADPH в буфере С.

4. Вносят 30 мкл 1,5X соединения/раствора микросом печени в 96-луночный планшет и незамедлительно добавляют 135 мкл CAN, который содержит IS, перед тем, как добавляют 15 мкл буфера С для получения реальных образцов 0 минуты.

5. Добавляют 15 мкл раствор исходной смеси NADPH (6 mM) в лунки, обозначенные как "Время 30", и начинают отсчет времени.

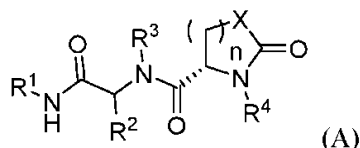
6. В конце инкубации (0 мин) во все лунки (и 30 мин, и 0 мин) добавляют 135 мкмоль CAN, которая содержит внутренний стандарт Osalmid. Затем в лунки, обозначенные как "Время 0", добавляют 15 мкл раствора исходной смеси NADPH (6 mM).

7. После охлаждения реакционные смеси центрифугируют при 3220g в течение 10 мин.

8. В 96-луночный планшет для образцов, который содержит 50 мкл особо чистой воды (Millipore) для анализа LC/MS, переносят 50 мкл супернатанта из каждой лунки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения структурной формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

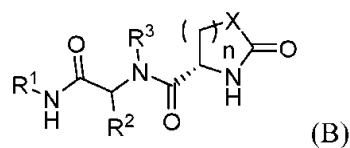
R¹ представляет собой C₄-C₆карбоцикл, необязательно замещенный одной - тремя группами R⁷; каждый R² и R³ независимо представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенные одной - тремя группами R⁷;

R⁴ представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенные одной - тремя группами R⁷;

где R⁷ независимо представляет собой галоген; -CF₃; -CN; -OR⁶; -N(R⁶)₂; -C(O)C₁₋₄алкил; галогенC₁₋₄алкил; C₁-C₄алкил, необязательно замещенный -OR⁶ или -N(R⁶)₂; -O-C₁-C₄алкил, необязательно замещенный галогеном, -OR⁶ или -N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(C₁-C₄алкил); -S(O)-C₁₋₄алкил, -NR⁶SO₂R⁶; C₃-C₅карбоцикл, необязательно замещенный одной или двумя группами R⁶; -O-(C₃-C₆карбоцикл, необязательно замещенный одной или двумя группами R⁶); 5-6-членный гетероарил; -C₁-C₄алкил -C(O)O-C₁-

C₄алкил; или -C(O)O-C₁-C₄ алкил; каждый R⁶ независимо представляет собой H или C₁-C₄ алкил; n равно 1 или 2; и

X представляет собой -CH₂-, O, -NH-, -CH(OH)- или -CH(F)-, где способ включает взаимодействие соединения структурной формулы В



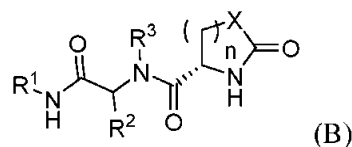
с R⁴-Br в условиях реакции Бухвальда; при этом

термин "арил" означает фенил, нафтил или антраценил;

термин "гетероарил" относится к 5-6-членной полностью ароматической системе, содержащий 1 - 3 гетероатома, выбранные из O, N или S.

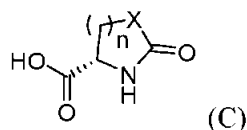
2. Способ по п.1, где реакцию Бухвальда проводят в диоксане, используя Pd₂(dba)₃, Xphos и карбонат цезия.

3. Способ получения соединения структурной формулы (B) или его фармацевтически приемлемой соли:



где R¹, R², R³, X и n имеют те же значения, которые определены в п.1,

где способ включает взаимодействие соединения структурной формулы (C):



с R¹NC, R²CHO и R³-NH₂ в условиях реакции сочетания Уги.

4. Способ по п.3, где реакцию сочетания Уги проводят в метаноле.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2