

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035929

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.09.02

(21) Номер заявки  
201591339

(22) Дата подачи заявки  
2014.01.14

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

## (54) ТИАЗОЛКАРБОКСАМИДЫ И ПИРИДИНКАРБОКСАМИДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Pim-КИНАЗЫ

(31) 61/752,897; 61/790,952; 61/859,118

(32) 2013.01.15; 2013.03.15; 2013.07.26

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/011486

(87) WO 2014/113388 2014.07.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИНСАЙТ ХОЛДИНГС  
КОРПОРЕЙШН (US)

(56) WO-A1-2008054749

WO-A1-2012120428

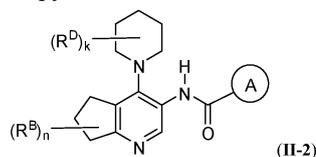
WO-A1-2009109576

HUANG XIAOHUA ET AL.: "Structure-based design and optimization of 2-aminothiazole-4-carboxamide as a new class of CHK1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 23, no. 9, 7 March 2013 (2013-03-07), pages 2590-2594, XP028546963, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2013.02.108, compound 46

(72) Изобретатель:  
Сюэ Чу-Бяо, Ли Юнь-Лун, Фэн Хао,  
Пань Цзюнь, Ван Аньлай, Чжан  
Ке, Яо Вэньцин, Чжан Фэнлэй, Чжо  
Цзиньцун (US)

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

(57) Изобретение описывает производные тиазолкарбоксамиды и пиридинкарбоксамиды формулы (II-2) или их фармацевтически приемлемые соли, где переменные определены в формуле изобретения. Изобретение также предлагает фармацевтические композиции, обладающие способностью ингибировать Pim1, Pim2 и Pim3 ферменты, включающие терапевтически эффективное количество соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, а также предлагает способы лечения рака и других заболеваний, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения ингибируют активность Pim-киназ и эффективны при лечении заболеваний, связанных с активностью Pim-киназ, в том числе, например, рака и других заболеваний.



B1

035929

035929

B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на данное изобретение заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/752897, поданной 15 января 2013 г., предварительной заявке на патент США № 61/790952, поданной 15 марта 2013 г., и предварительной заявке на патент США № 61/859118, поданной 26 июля 2013 г., описания которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### Область техники

Изобретение касается фармацевтически эффективных соединений. Изобретение предлагает новые соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения ингибируют активность Pim-киназ и, следовательно, эффективны при лечении заболеваний, связанных с активностью Pim-киназ, в том числе, например, рака и других заболеваний.

### Уровень техники, к которой относится изобретение

Протеинкиназы регулируют различные биологические процессы, включая, среди прочего, рост, выживаемость, дифференцировку клеток, формирование органов, морфогенез, образование новых сосудов, восстановление тканей и регенерацию. Протеинкиназы также играют специализированные роли при различных заболеваниях человека, включая рак. Три члена семейства Pim-киназ, один из примеров семейства протеинкиназ, изначально были обнаружены в качестве предпочтительных сайтов интеграции вируса лейкоза Молони на мышинных моделях рака. Обладая небольшой, но измеримой онкогенной активностью, они усиливают онкогены, способствующие пролиферации и выживанию, например вызывающие резкое ускорение лимфомагенеза у Muc-трансгенных или Bcl2-трансгенных мышей. Mikkers et al., *Nature Genet.*, 2002, 32, 153-159; Shinto et al., *Oncogene*, 1995, 11, 1729-35.

Три нерецепторные серин/треонин киназы Pim1, Pim2 и Pim3 регулируют пролиферацию и выживаемость клеток, воздействуя на транскрипцию генов и трансляцию белка. Zippo, et al., *Nature Cell Biol.*, 2007, 9, 932-44; Schatz, et al., *J. Exp. Med.*, 2011, 208, 1799-1807. В противоположность различным другим протеинкиназам, которым необходима активация фосфорилированием, Pim-киназы конститутивно активированы, и члены семейства имеют частично совпадающие субстраты-мишени и биологические функции, а различия между членами семейства обусловлены отчасти их различным распространением в тканях. Экспрессия Pim-киназ индуцируется цитокинами и факторами роста. Среди цитокинов, активирующих экспрессию Pim-киназ, имеются цитокины, которые передают сигнал через путь JAK/STAT. Pim-киназы действуют параллельно пути PI3K/AKT, и они имеют несколько общих мишеней фосфорилирования (например, pBAD, p4EBP1). Следовательно, ингибиторы Pim-киназ могут улучшать схемы лечения, включающие ингибиторы или пути JAK, или пути PI3K/AKT.

Сверхэкспрессия Pim-киназ обнаруживается для большого количества разновидностей гематологического и солидного рака. Сверхэкспрессия различных членов семейства была замечена при множественной миеломе, остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), раке поджелудочной железы и гепатоцеллюлярном раке. Claudio et al., *Blood*, 2002, 100, 2175-86; Amson et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., *Blood*, 2003, 101, 3164-73; Li et al., *Canc. Res.*, 2006, 66, 6741-7; Fujii et al., *Int. J. Canc.*, 2005, 114, 209-18. Сверхэкспрессия Pim1 наблюдается в случае неблагоприятного прогноза при лимфоме из клеток мантийной зоны, раке пищевода и головы и шеи. Hsi et al., *Leuk. Lymph.*, 2008, 49, 2081-90; Liu et al., *J. Surg. Oncol.*, 2010, 102, 683-88; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36. Сверхэкспрессия Pim2 наблюдается при стремительном течении болезни у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБКЛ). Gomez-Abad et al., *Blood*, 2011, 118, 5517-27. Сверхэкспрессия часто наблюдается там, где сверхэкспрессируется Muc, и Pim-киназы могут смещать устойчивость к традиционным химиотерапевтическим агентам и облучению. Chen et al., *Blood*, 2009, 114, 4150-57; Isaac et al., *Drug Resis. Updates*, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., *Cancer Lett.*, 2012, 319, 214; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36.

Следовательно, эти данные указывают на то, что ингибирование Pim-киназ будет эффективным для получения терапевтической пользы у пациентов с раком.

Данные, полученные на мышях, не имеющих одного или несколько членов семейства Pim-киназ, свидетельствуют о том, что ингибитор pan-Pim имел бы подходящий профиль токсичности. Мыши, у которых отсутствуют три члена семейства, жизнеспособны, но немного менее, чем животные дикого типа из того же помета. Mikkers et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 6104-15. Так как Pim-киназы также вовлечены в различные иммунные и воспалительные ответы и эти симптомы требуют лекарственных средств с меньшим количеством побочных эффектов, ожидается, что ингибиторы Pim-киназ будут эффективны при лечении пациентов с колитом (Shen et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57, 1822-31), аллергией на арахис (Wang et al., *J. All. Clin. Immunol.*, 2012, 130, 932-44), множественным склерозом и волчанкой (Davis et al., "Small Molecule Dual Antagonist of Pim 1 and 3 Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis", 26<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13-16 October 2010, Gothenburg, Sweden, Poster P436; Robinson et al., *J. Immunol.*, 2012, 188, 119.9), ревматоидным артритом (Yang et al., *Immunol.* 2010, 131, 174-182) и другими иммунными и воспалительными заболеваниями.

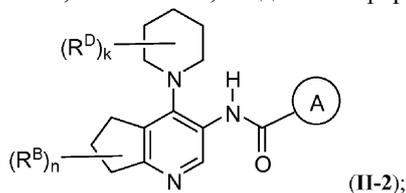
Поэтому Pim-киназы рассматривают как подходящие мишени для разработки лекарственных препаратов. Swords et al., *Curr. Drug Targets*, 2011, 12(14), 2059-66; Merkel et al., *Exp. Opin. Investig. Drugs*,

2012, 21, 425-38; Morwick et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2010, 20(2), 193-212.

Таким образом, существует необходимость в новых соединениях, которые ингибируют Pim-киназы. В изобретении описываются новые ингибиторы Pim-киназ, которые эффективны при лечении заболеваний, связанных с экспрессией или активностью одной или более Pim-киназ, например рака и других заболеваний.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает, в том числе, соединение формулы (II-2)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные такие, как определено ниже.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции, обладающие способностью ингибировать Pim1, Pim2 и Pim3 ферменты, включающие терапевтически эффективное количество соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также предлагает способы лечения рака и других заболеваний, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробности одного или более вариантов реализации изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества будут очевидны из описания и из формулы изобретения.

### Подробное описание

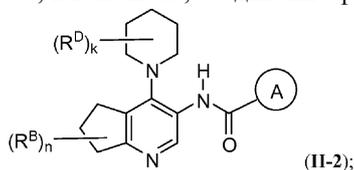
Предполагается, что после слов "например" и "такие как" и их грамматических эквивалентов следует фраза "и без ограничения", если явно не указано иное.

В данном документе формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает на обратное.

В данном документе термин "около" означает "примерно" (например, плюс или минус примерно 10% от указанного значения).

#### I. Соединения.

Настоящее изобретение предлагает, в том числе, соединение формулы (II-2)

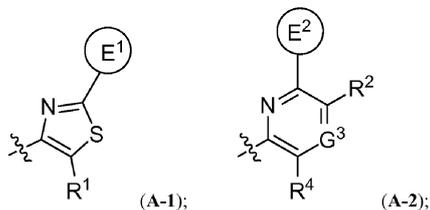


или его фармацевтически приемлемую соль,

где n равно 0, 1, 2 или 3;

k равно 0, 1, 2 или 3;

кольцо А имеет формулу (А-1) или (А-2):



где E<sup>1</sup> и E<sup>2</sup> представляют собой кольца;

кольцо E<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>E</sup>;

кольцо E<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>E</sup>;

G<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из H, F и NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> выбран из H, галогена и CN;

R<sup>3</sup> выбран из H, галогена и CN;

R<sup>4</sup> выбран из H, F и NH<sub>2</sub>;

каждый R<sup>B</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CN, OR<sup>a1</sup> и оксо;

каждый R<sup>D</sup> независимо выбран из Cy<sup>D</sup>, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>,

$S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; где вышеупомянутый  $C_{1-6}$ алкильный заместитель  $R^E$  независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{c3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$Su^D$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил;

каждый  $R^A$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^3$  и  $R^3$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^3$  независимо выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила и CN.

В некоторых вариантах реализации n равен 0.

В некоторых вариантах реализации n равен 1.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^B$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a1}$ .

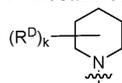
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^B$  независимо выбран из CN, OH, метокси и оксо.

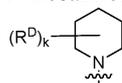
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^B$  независимо выбран из CN, OH и метокси.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^D$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^D$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $OR^{a2}$  и  $NR^{c2}R^{d2}$ .

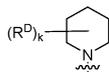
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^D$  независимо выбран из метила, OH и  $NH_2$ .

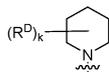


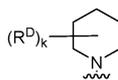
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой пиперидин-1-ил, замещенный в положении 3 аминогруппой.

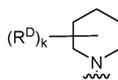
В некоторых вариантах реализации атом углерода в положении 3 кольца пиперидин-1-ила имеет S-конфигурацию.

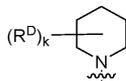
В некоторых вариантах реализации атом углерода в положении 3 кольца пиперидин-1-ила имеет R-конфигурацию.

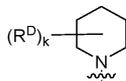


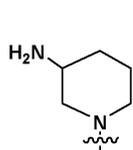
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой (3S)-аминопиперидин-1-ил, (3R,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3R,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3R,4R,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3R,4S,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил или (3R,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил.



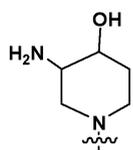
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой (3R)-аминопиперидин-1-ил, (3S,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3S,4R,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3S,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3S,4S,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил или (3S,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил.



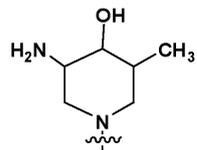
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой группу, выбранную из формул (D-3)-(D-5):



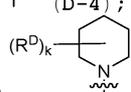
(D-3) ;

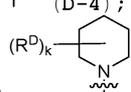


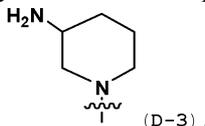
(D-4) ; и



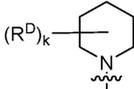
(D-5) .

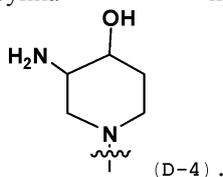


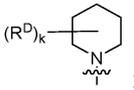
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой группу формулы (D-3)

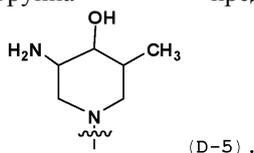


(D-3) .

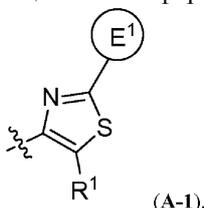
В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой группу формулы (D-4)



В некоторых вариантах реализации группа  представляет собой группу формулы (D-5)



В некоторых вариантах реализации кольцо А имеет формулу (A-1)



В некоторых вариантах реализации  $R^1$  выбран из H и  $NH_2$ .

В некоторых вариантах реализации кольцо  $E^1$  представляет собой фенил, 2,6-дизамещенный заместителями, независимо выбранными из  $R^E$ .

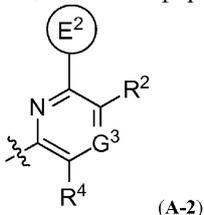
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена.

В некоторых вариантах реализации кольцо  $E^1$  представляет собой 2,6-дигалогензамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации кольцо  $E^1$  представляет собой 2,6-дифторфенил.

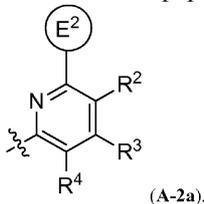
В некоторых вариантах реализации кольцо А имеет формулу (A-2)



В некоторых вариантах реализации  $G^3$  представляет собой  $CR^3$ .

В некоторых вариантах реализации  $G^3$  представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации кольцо А имеет формулу (A-2a)



В некоторых вариантах реализации  $R^2$  представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах реализации  $R^2$  представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации  $R^4$  выбран из H и  $NH_2$ .

В некоторых вариантах реализации кольцо  $E^2$  представляет собой фенил, 2,6-дизамещенный заместителями, независимо выбранными из  $R^E$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена.

В некоторых вариантах реализации кольцо E<sup>2</sup> представляет собой 2,6-дигалогензамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации кольцо E<sup>2</sup> представляет собой 2,6-дифторфенил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-2) выбрано из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей:

- N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-метокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-циано-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;
- N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;
- 3-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- 5-амино-*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;
- N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-

дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-[3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

3-амино-*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(4-этоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-

фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-амино-*N*-{4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;

*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида; и

*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

*N*-{4-[3-амино-5-циклопропил-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида; и

*N*-{4-[3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамида.

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-метокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-метокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-метокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-циано-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [*b*] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-циано-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-циано-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,4*S*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*S*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]- (7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-

метилпиперидин-1-ил] - (7*S*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -2- (2,6-дифторфенил) -1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] - (7*R*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -2- (2,6-дифторфенил) -1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] - (7*S*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -2- (2,6-дифторфенил) -1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*) -3-аминопиперидин-1-ил] -7-оксо-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (4-этокси-2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] - (7*R*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (4-этокси-2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] - (7*S*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (4-этокси-2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*R*,4*R*,5*S*) -3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил] -6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -6- (2,6-дифторфенил) -5-фторпиридин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*) -3-аминопиперидин-1-ил] -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -2- (2,6-дифтор-3-метоксифенил) -1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*) -3-аминопиперидин-1-ил] - (7*R*) -7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил} -2- (2,6-дифтор-3-метоксифенил) -1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[ (3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид;

5-амино-*N*-[4-( (3*R*)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-*N*-[4-( (3*S*)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;



3-амино-*N*-{4-[(3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил) пиразин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[(3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил) пиразин-2-карбоксамид;

3-амино-*N*-{4-[(3*S*)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил) пиразин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил]-5-фторпиридин-2-

карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида;

$N$ -{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-(7*R*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида; и

$N$ -{4-[ (3*S*, 5*R*)-3-амино-5-(трифторметил) пиперидин-1-ил]-(7*S*)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента [b] пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил) фенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой  $N$ -{4-[(3*S*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой  $N$ -{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой  $N$ -{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой  $N$ -{4-[(3*R*,4*R*,5*S*,7*R*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой  $N$ -{4-[(3*R*,4*R*,5*S*,7*S*)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции, обладающие способностью ингибировать Pim1, Pim2 и Pim3 ферменты, включающие терапевтически эффективное количество соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель

Настоящее изобретение также предлагает способ ингибирования ферментов Pim1, Pim2 или Pim3, включающий приведение в контакт фермента с соединением формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с повышенным уровнем экспрессии или активности по меньшей мере одной из Pim1, Pim2 и Pim3, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак, при котором активируется экспрессия или активность по меньшей мере одной из Pim1, Pim2 и Pim3.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак, при котором активируется онкоген.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак, при котором активируются протоонкогенный белок Мус или регулятор апоптоза BCL2.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль или гематологический рак.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы или шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому, рак мочевого пузыря, лимфому, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина или множественную миелому.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения миелопролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию, существенный тромбоцитоз, хронический миелолейкоз, миелофиброз, первичный миелофиброз, миелофиброз с миелоидной метаплазией, пост-истинную полицитемию/эссенциальную тромбоцитемию миелофиброза, пост-эссенциальную тромбоцитемию миелофиброза или пост-истинную полицитемию миелофиброза.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения иммунного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, где иммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аллергию, пищевую аллергию, астму, волчанку, воспалительные заболевания кишечника или язвенный колит.

В некоторых вариантах реализации иммунным заболеванием является аутоиммунное заболевание.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения атеросклероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предлагает способ уменьшения ангиогенеза или метастазирования опухолей, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Кроме того, понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в различных вариантах реализации изобретения, также могут быть объединены в один вариант реализации изобретения (хотя варианты реализации преднамеренно объединяли, как написано, в многозависимую форму). С другой стороны, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в одном варианте реализации изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей комбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные как варианты реализации соединений формулы (I), могут быть объединены в любую подходящую комбинацию.

В различных местах описания данного изобретения некоторые признаки соединений раскрыты в группах или рядах. В частности, предполагается, что такое описание включает каждую отдельную комбинацию членов таких групп или рядов. Например, в частности, предполагается, что термин "С<sub>1-6</sub>-алкил" отдельно раскрывает (без ограничения) метил, этил, С<sub>3</sub>-алкил, С<sub>4</sub>-алкил, С<sub>5</sub>-алкил и С<sub>6</sub>-алкил.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, как правило, описывает количество атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где количество атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пирозолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин - примером 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах описания данного изобретения представлены переменные, обозначающие двухвалентные соединяющие группы. В частности, предполагается, что каждый соединяющий заместитель включает как прямую, так и обратную формы данного заместителя. Например,  $-(CR'R'')_n-$  включает как  $-(CR'R'')_n-$ , так и  $-(CR'R'')_nNR-$ , и предполагается, что каждая из форм описывается отдельно. Предполагается, что, когда в структуре требуется соединяющая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, являются соединяющими группами. Например, если в структуре требуется связывающая группа и для этой переменной перечислены группы Маркуша, такие как "алкил" или "арил", то понятно, что "алкил" или "арил" представляет связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу соответственно.

Термин "замещенный" означает, что атом или группа формально замещает водород как "заместитель", присоединенный к другой группе. Термин "замещенный", если не указано иное, относится к любой степени замещения, например моно-, ди-, три-, тетра- или пента-замещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбирают независимо, и замещение может происходить по любому химически доступному положению. Понятно, что замещение по данному атому ограничено валентностью. Фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, может заменять два атома водорода.

Термин " $C_{n-m}$ " обозначает ряд, который включает конечные точки, где  $n$  и  $m$  являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  и т.п.

Термин "алкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Термин " $C_{n-m}$  алкил" относится к алкильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану, у которого одна связь С-Н заменена на точку присоединения алкильной группы к оставшейся части соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п.

Термин "алкенил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных связей углерод-углерод. Алкенильная группа формально соответствует алкену, у которого одна связь С-Н заменена на точку присоединения алкенильной группы к оставшейся части соединения. Термин " $C_{n-m}$  алкенил" относится к алкенильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, втор-бутенил и т.п.

Термин "алкинил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных связей углерод-углерод. Алкинильная группа формально соответствует алкину, у которого одна связь С-Н заменена на точку присоединения алкильной группы к оставшейся части соединения. Термин " $C_{n-m}$  алкинил" относится к алкинильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин "алкилен", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной соединяющей группе. Алкиленовая группа формально соответствует алкану, у которого две связи С-Н заменены на точки присоединения алкиленовой группы к оставшейся части соединения. Термин " $C_{n-m}$  алкилен" относится к алкиленовой группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и т.п.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа такая, как определено выше. Термин " $C_{n-m}$  алкокси" относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой содержит от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин "галогеналкил" в данном контексте относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены атомом галогена. Термин " $C_{n-m}$  галогеналкил" относится к  $C_{n-m}$  алкильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода и по меньшей мере от одного до  $\{2(n \text{ до } m)+1\}$  атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации изо-

брения атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$  и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин "галогеналкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-галогеналкил, где галогеналкильная группа такая, как определено выше. Термин " $\text{C}_{n-m}$  галогеналкокси" относится к галогеналкокси-группе, галогеналкильная группа которой содержит от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры галогеналкокси-групп включают трифторметокси и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин "амино" относится к группе формулы  $-\text{NH}_2$ .

Термин "карбамил" относится к группе формулы  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

Термин "карбонил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе  $-\text{C}(=\text{O})-$ , которая также может быть записана как  $\text{C}(\text{O})$ .

Термин "карбоксо" относится к группе формулы  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Термин "оксо" относится к кислороду в виде двухвалентного заместителя, образующему карбонильную группу или присоединенному к гетероатому с образованием сульфоксида, или сульфоновой группы, или N-оксидной группы.

Термин "ароматический" относится к углеродному циклу или гетероциклу, имеющему одно или более полиненасыщенных колец, обладающих ароматичностью (т.е. имеющему  $(4n+2)$  делокализованных  $\pi$  (пи) электронов, где  $n$  равен целому числу).

Термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, содержащей 2, 3 или 4 конденсированных кольца). Термин " $\text{C}_{n-m}$  арил" относится к арильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы содержат от 6 до около 20 атомов углерода, от 6 до около 15 атомов углерода или от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил.

Термин "гетероарил" или "гетероароматический", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения любой N, образующий кольцо в гетероарильном фрагменте, может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил содержит 5-10 атомов в кольце, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил содержит 5-6 атомов в кольце и 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, азолил, оксазол, тиазол, имидазол, фуран, тиофен, хинолин, изохинолин, индол, бензотиофен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-b]тиазол, имидазо[1,2-b]пиридазин, пурин, фуропиридин (например, фуро[3,2-b]пиридин), тиенопиридин (например, тиено[3,2-b]пиридин) и т.п.

5-членное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять атомов в кольце, причем один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Типовые 5-членные гетероарилы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

6-членное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть атомов в кольце, причем один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Типовые 6-членные гетероарилы представляют собой пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической, насыщенной, моноциклической, бициклической или полициклической системе углеводородных колец, включая алкильные или алкенильные группы, образующие цикл. Термин " $\text{C}_{n-m}$  циклоалкил" относится к циклоалкилу, который содержит от  $n$  до  $m$  атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут включать моно- и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, образующих кольцо ( $\text{C}_{3-7}$ ). В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов в кольце, от 3 до 5 атомов в кольце или от 3 до 4 атомов в кольце. В

некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой  $C_{3-6}$  моноциклическую циклоалкильную группу. Атомы углерода в циклоалкильной группе, образующие кольцо, могут быть необязательно замещены группами оксо или сульфидо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, норборнил, норпинил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[1.1.1]пентанил и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, соединенных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атомы, образующие конденсированное ароматическое кольцо.

Термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или системе колец, которые необязательно могут содержать одну или более алкениленовых групп как часть структуры кольца, которые содержат по меньшей мере один гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которые содержат 4-10 атомов в кольце, 4-7 атомов в кольце или 4-6 атомов в кольце. Гетероциклоалкилы включают моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (например, содержащие два конденсированных или мостиковых кольца) системы колец. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Атомы углерода и гетероатомы, образующие кольцо гетероциклоалкильной группы, могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо группами (например,  $C(=O)$ ,  $S(=O)$ ,  $C(=S)$  или  $S(=O)_2$  и т.д.) или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может присоединяться по атому углерода, образующему кольцо, или гетероатому, образующему кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. Также в определение гетероциклоалкильной группы включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д.

Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атомы, образующие конденсированное ароматическое кольцо. Примеры гетероциклоалкильных групп включают азепан, азетидин, диазепан (например, 1,4-дiazепан), дигидробензофуран, дигидрофуран, дигидропиран, пиперазин, пиперидин, пирролидин, пиран, морфолин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, тиоморфолин и т.п.

Термин "углеродный цикл" относится к арильной группе или циклоалкильной группе.

Термин "гетероцикл" относится к гетероарильной группе или гетероциклоалкильной группе.

В некоторых местах определения или варианты реализации изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновое кольцо, пиридиновое кольцо и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут присоединяться по любому атому в кольце при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться по любому положению в кольце, тогда как азетидин-3-ил присоединяется по положению 3.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ известны в данной области, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. Также в соединениях, описанных в данном документе, могут присутствовать различные геометрические изомеры олефинов, двойных связей  $C=N$  и т.п., и все такие стабильные изомеры предполагаются в настоящем изобретении. цис- и транс-Геометрические изомеры соединений настоящего изобретения описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить с использованием различных способов, известных в данной области. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной органической кислотой, способной к образованию солей. Пригодные разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной

кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот, таких как β-камфорсульфокислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, S- и R-формы или чистые диастереомеры), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящий состав растворителей для элюирования может определить специалист в данной области.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения настоящего изобретения имеют R-конфигурацию. В других вариантах реализации изобретения соединения настоящего изобретения имеют S-конфигурацию. В соединениях, имеющих более одного хирального центра, каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо R или S, если не указано иное.

Подразумевается, что термин "соединение" при использовании в данном документе включает все стереоизомеры, геометрические изомеры представленных структур.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения изобретения или их соли выделены в значительной степени. Под "выделены в значительной степени" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от среды, в которой оно было получено или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композиции, обогащенные соединениями изобретения. Значительное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99 мас.% соединений изобретения или их солей.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или готовых лекарственных форм, которые в рамках результатов тщательной медицинской оценки пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без повышенной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, сопоставимы с приемлемым соотношением пользы и риска.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", используемые в данном документе, понятны в данной области и относятся, как правило, к температуре, например температуре реакции, т.е. примерно равной температуре в комнате, в которой проводят реакцию, например температура от около 20 до около 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицируют путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными группами, такими как амины; соли щелочей или органических оснований с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной форме со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительнее неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Список пригодных солей представлен в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 и в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, включают формы N-оксидов.

В данном документе могут использоваться следующие аббревиатуры и сокращения:

AcOH - уксусная кислота;

Ac<sub>2</sub>O - ангидрид уксусной кислоты;

водн. - водный;

атм - атмосфера(ы);

Woc - трет-бутоксикарбонил;

WOP - (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат;

ш. - широкий;

Cbz - карбоксибензил;

рассчит. - рассчитанный;

д - дублет;  
дд - дублет дублетов;  
ДХМ - дихлорметан;  
DIAD - N,N'-диизопропил-азодикарбоксилат;  
ДИК - N,N'-диизопропилкарбодимид;  
ДИПЭА - N,N'-диизопропилэтиламин;  
ДМАП - 4-диметиламинопиридин  
ДМФА - N,N'-диметилформаид;  
Et - этил;  
EtOAc - этилацетат;  
EtOH - этанол;  
Fmoc - 9-фторенилметилметоксикарбонил;  
г - грамм(ы);  
ч - час(ы);  
НАТУ - N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гесафторфосфат;  
HCl - соляная кислота;  
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
Гц - герц;  
i-Pr - изопропил;  
J - константа взаимодействия;  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> - фосфат калия;  
ЖХ/МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;  
м - мультиплет;  
М - молярный;  
mCPBA - 3-хлорпероксибензойная кислота;  
Me - метил;  
MeCN - ацетонитрил;  
MeOH - метанол;  
мг - миллиграмм(ы);  
MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния;  
мин - минута(ы);  
мл - миллилитр(ы);  
ммоль - миллимоль(и);  
МС - масс-спектрометрия;  
н. - нормальный;  
NaHCO<sub>3</sub> - гидрокарбонат натрия;  
NaOH - гидроксид натрия;  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия;  
Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - тиосульфат натрия;  
n-Bu - n-бутил;  
n-BuLi - n-бутиллитий;  
NH<sub>4</sub>Cl - хлорид аммония;  
NH<sub>4</sub>OH - гидроксид аммония;  
нМ - наномолярный;  
ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса;  
Pd - палладий;  
пМ - пикомолярный;  
POCl<sub>3</sub> - хлористый фосфорил;  
ПТФЭ - политетрафторэтилен;  
ОФ-ВЭЖХ - обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография;  
с - синглет;  
т - триплет;  
трет (t) - третичный;  
тт - триплет триплетов;  
t-Bu - трет-бутил;  
ТФУ - трифторуксусная кислота;  
ТГФ - тетрагидрофуран;  
трис - трис-(гидроксиметил)аминометан;  
мкг - микрограмм(ы);  
мкл - микролитр(ы);  
мкм - микрометры;  
мкМ - микромолярный;

мас.% - массовые проценты.

## II. Синтез.

Соединения изобретения, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из различных синтетических подходов, таких как представленные на схемах ниже.

Реакции получения соединений изобретения могут проводиться в подходящих растворителях, которые без труда могут быть подобраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители должны быть в значительной степени инертными по отношению к исходным веществам (реагентам), интермедиатам или продуктам при температурах проведения реакций, например температурах, которые могут быть в интервале от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции, пригодные растворители для конкретной стадии реакции, могут быть выбраны специалистом в данной области.

Получение соединений изобретения может включать защиту и снятие защитных групп с различных химических групп. Специалистом в данной области без труда может быть установлена необходимость в защите или снятии защиты, а также осуществлен выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп описана, например, в Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petrusson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley, 2006).

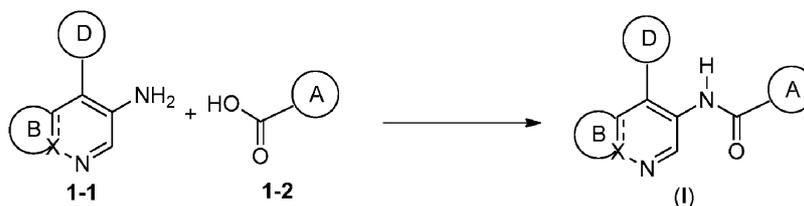
За ходом реакций можно следить с помощью любого способа, известного в данной области. Например, за образованием продукта можно следить с помощью спектроскопии, такой как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, <sup>1</sup>H или <sup>13</sup>C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ и видимой области), масс-спектрометрия; или с помощью хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

На схемах ниже приведены общие указания по получению соединений изобретения. Специалисту в данной области понятно, что способы получения, представленные на схемах, можно изменить или оптимизировать с использованием общих знаний в органической химии для получения различных соединений изобретения.

Соединения формулы (I) можно получить с использованием процесса, представленного на схеме 1. В процессе, представленном на схеме 1, подходящий ароматический амин формулы 1-1 реагирует с кислотой формулы 1-2 в условиях, подходящих для образования амидной связи, что приводит к соединению формулы (I). Подходящие комбинации для образования амидной связи включают, например, способы, используемые для получения амидных связей в пептидах, как описано, например, в Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Oxford University Press, 2002; и Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides*

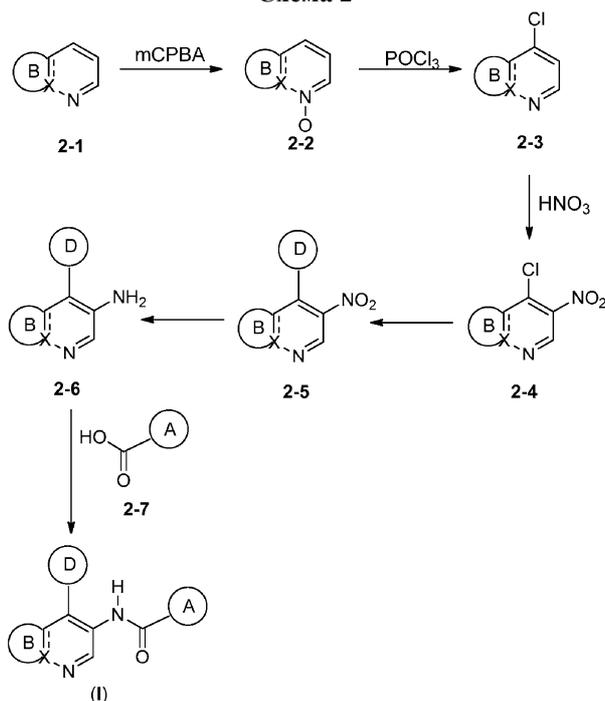
(International Series of Monographs on Chemistry) (Oxford University Press, 1994). Примером подходящего агента для реакции сочетания является НАТУ/ДИПЭА.

Схема 1



Соединения формулы (I) можно получить с использованием процесса, представленного на схеме 2.

Схема 2



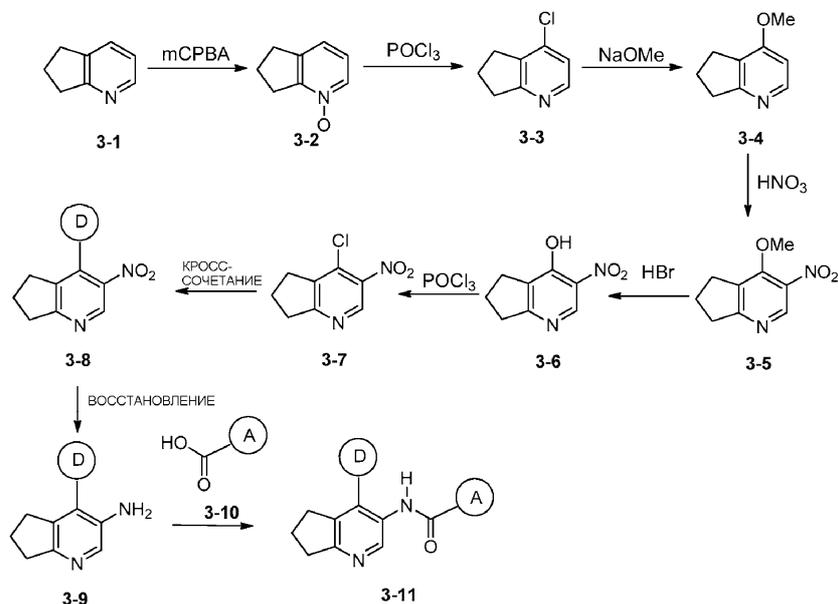
В процессе, представленном на схеме 2, подходящее конденсированное ароматическое соединение формулы 2-1 можно окислить, что дает N-оксид 2-2. Примеры подходящих окислительных агентов включают перкислоты, как, например, mCPBA. N-оксидную группу затем можно использовать для прямой функционализации положения 4 кольца, содержащего N-оксид, например, путем реакции с подходящим электрофилом или реакции с подходящим хлорангидридом или ангидридом кислоты, проходящей через первоначальную нуклеофильную реакцию N-оксида с хлорангидридом или ангидридом с последующим нуклеофильным присоединением к ароматическому кольцу. Примером подходящего хлорангидрида или ангидрида кислоты является  $\text{POCl}_3$ , который может реагировать с N-оксидом для введения хлора в положение 4. Таким образом, N-оксид 2-2 может реагировать с  $\text{POCl}_3$ , что приводит к 4-хлорзамещенному соединению 2-3. Заместитель хлор в положении 4 обеспечивает функционализацию, делающую возможным введение кольца D в соединение формулы (I) с помощью подходящего способа кросс-сочетания, например нуклеофильного замещения хлора или подходящих реакций кросс-сочетания, катализируемых металлами. Для введения аминогруппы, которая образует амидную связь в формуле (I), можно ввести нитрогруппу электрофильным нитрованием в положение 3, а затем ее восстановить до требуемой аминогруппы. Таким образом, хлорпроизводное 2-4 может реагировать с подходящим нитрующим агентом, что приводит к получению ароматического нитросоединения формулы 2-5. Примером подходящих нитрующих агентов является азотная кислота. Так как нитрогруппа активирует хлор в положении 4 для реакций нуклеофильного сочетания, удобно ввести кольцо D путем взаимодействия с 3-нитро-4-хлорпроизводным, особенно когда кольцо D представляет собой гетероцикл, связанный через атом азота. Таким образом, реакция соединения 2-4 с подходящим предшественником кольца D может давать нитросоединение формулы 2-5. Когда кольцо D представляет собой гетероцикл, связанный через атом азота, реакцию можно проводить с помощью нуклеофильного замещения в присутствии подходящего основания, например гидроксида натрия или трет-бутоксид натрия. Реакцию также можно проводить, используя подходящие реакции кросс-сочетания, катализируемые металлами, как, например, реакция кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига. Когда кольцо D не связано через атом азота, используются другие подходящие реакции кросс-сочетания, например реакции кросс-сочетания Стилле или Сузуки. В других случаях подходящая функциональная группа, такая как нитрил, может быть введена и использована в качестве предшественника для синтеза кольца D.

Нитрогруппу соединения 2-5 можно восстанавливать в аминогруппу, используя подходящий восстановительный агент. Примеры подходящих восстанавливающих агентов включают газообразный водород, который может реагировать с нитросоединением в присутствии подходящего катализатора, например палладия, такого как палладий в форме палладия на угле. Подходящие восстанавливающие агенты также включают металлы, такие как железо и цинк. Таким образом, восстановление нитросоединения 2-5 дает аминоксоединение 2-6, которое затем можно подвергать сочетанию с образованием амидной связи с подходящей кислотой формулы 2-7, чтобы получить соединение формулы (I).

Применение общей схемы, представленной выше, для получения соединения формулы (I), которое содержит дигидроциклопентапиридиновое кольцо, представлено на схеме 3. В качестве изменения схемы, представленной выше, вместо прямого нитрования, хлорпиридиновый фрагмент соединения 3-3 пре-

вращают в метоксипиридиновый 3-4, что имеет преимущество благодаря исключительной эффективности метоксигруппы в активировании пиридинового кольца для электрофильного замещения и направлении замещения в положение 3.

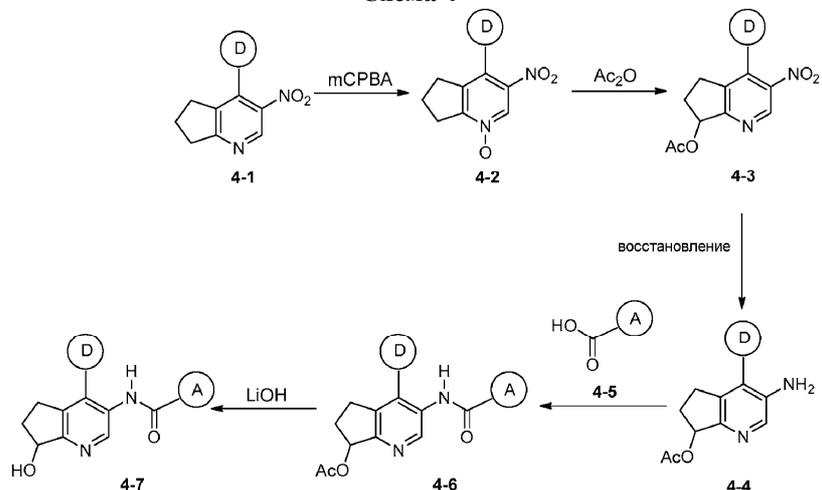
Схема 3



Таким образом, в процессе, представленном на схеме 3, коммерчески доступный циклопентапиридин 3-1 окисляют с помощью mCPBA, что дает соответствующий N-оксид 3-2, который затем обрабатывают  $POCl_3$  для получения хлорпиридина 3-3. Соединение 3-3 можно превратить в метоксипроизводное 3-4 путем нагревания с метоксидом натрия. Метоксипиридин 3-4 затем можно нитровать подходящим нитрующим агентом. Подходящие условия для нитрования включают нагревание с нитратом калия и серной кислотой. Полученное нитросоединение 3-5 можно подвергать реакции деметилирования, чтобы получить гидроксипиридин 3-6. Подходящие условия для деметилирования включают, например, нагревание с HBr. Гидроксипиридин 3-6 можно превратить обратно в хлорпиридин 3-7 по реакции с подходящим хлорангидридом, таким как  $POCl_3$ . Таким образом, как обсуждалось выше, хлорпроизводное 3-7 может вступать в реакцию для введения кольца D с использованием подходящего способа, зависящего от природы кольца D, такого как нуклеофильное замещение или реакция кросс-сочетания, как, например, реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига, Стилле или Сузуки. Нитросоединение 3-8 можно восстановить до аминопиридина 3-9, обрабатывая подходящим восстанавливающим агентом, таким как водород в присутствии катализатора, например Pd на угле, или по реакции с железом в присутствии хлорида аммония. Полученный аминопиридин можно подвергать сочетанию с образованием амидной связи с карбоновой кислотой формулы 3-10, чтобы получить амид формулы 3-11, который соответствует соединению формулы (I), в которой кольцо В представляет собой конденсированное циклопентановое кольцо.

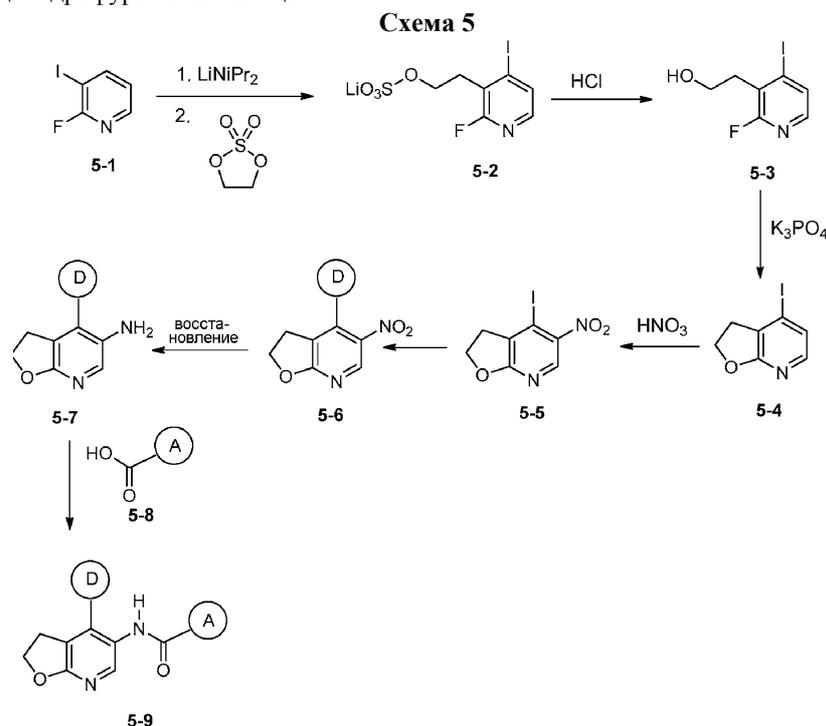
Изменение процесса, представленного на схеме 3, для получения соединений, в которых кольцо В представляет собой функционализированное циклопентановое кольцо, можно проводить так, как представлено на схеме 4.

Схема 4



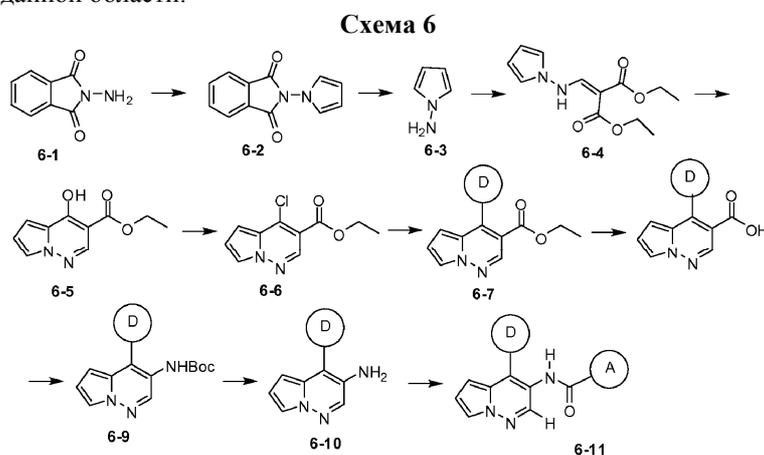
Таким образом, после сочетания с введением кольца D соединение 4-1 (соответствующее соединению 3-8 на схеме 3) можно окислить до N-оксида 4-2 подходящим окислительным агентом, таким как mCPBA. Функционализацию цикlopentanового кольца можно проводить по реакции N-оксида 4-2 с подходящим электрофильным агентом, таким как ангидрид уксусной кислоты, который первоначально ацетирует N-оксид, который затем претерпевает перегруппировку, что приводит к ацетатному производному 4-3. Затем, также как описано выше, нитросоединение восстанавливается до аминосоединения 4-4 с использованием подходящего восстанавливающего агента, такого как водород/Pd на угле или железо, с последующим сочетанием с образованием амидной связи с подходящей кислотой формулы 4-5, чтобы получить амид формулы 4-6. Ацетильную группу соединения 4-6 затем можно убрать, например, гидролизом с использованием подходящего основания, например карбоната калия или гидроксида лития. Гидроксигруппу соединения 4-7 можно далее преобразовывать в другие функциональные группы с использованием способов, известных специалисту в данной области, как представлено в примерах.

Изменение общей схемы, представленной выше, для случая синтеза соединений, в которых кольцо В представляет собой конденсированное дигидрофурановое кольцо, представлено на схеме 5. В процессе на схеме 5 коммерчески доступный фторидпиридин 5-1 можно обработать LDA, а затем этиленсульфатом, чтобы получить соединение 5-2 по реакции перегруппировки ("танец галогена"). Соединение 5-2 можно прогидролизовать до спирта 5-3, обрабатывая кислотой, например HCl. Затем можно проводить циклизацию спирта 5-3 в дигидрофуропиридин 5-4 по реакции с основанием в подходящих условиях, например, нагреванием с фосфатом калия в диоксане. Дигидрофуропиридин 5-4 затем можно нитровать подходящим нитрующим агентом, таким как азотная кислота, что дает нитропиридиновое производное 5-5. Затем можно проводить сочетание соединения 5-5 для введения кольца D с использованием способов, описанных выше, таких как нуклеофильное замещение или реакция кросс-сочетания, такая как реакция кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига, Стилле или Сузуки. Затем, аналогично схеме синтеза, описанной выше, полученное нитросоединение 5-6 можно восстановить до аминопиридина 5-7, используя подходящий восстанавливающий агент, такой как водород/Pd на угле или железо, с последующим сочетанием с образованием амидной связи с подходящей кислотой формулы 5-8, чтобы получить амид формулы 5-9, который соответствует соединению формулы (I), в которой кольцо В представляет собой конденсированное дигидрофурановое кольцо.



Дополнительно соединения формулы (I) можно синтезировать, как представлено на схеме 6. Коммерчески доступный N-аминофталимид 6-1 можно обрабатывать 2,5-диметокситетрагидрофураном при повышенной температуре, чтобы получить производное изоиндолиндиона 6-2. При обработке моногидратом гидразина 6-2 может гидролизываться, что дает 1-аминопиррол 6-3. Аминопиррол 6-3 можно преобразовать в 6-4 путем конденсации с диэтил-2-(этоксиметил)малонатом и удаления образовавшегося этанола. Соединение 6-4 может образовывать цикл в высококипящих растворителях, таких как даутерм А при повышенной температуре, что дает производное пирролопиридазина 6-5. Соединение 6-5 может реагировать с POCl<sub>3</sub>, что дает соответствующий хлорпирролопиридазин 6-6. Сочетание 6-6 с подходящими производными кольца D можно проводить, используя способы, известные специалисту в данной области, такие как прямое сочетание или сочетание Бухвальда-Хартвига, когда кольцо D присоединяется

к пирролопиридазину через азот; или сочетание Сузуки, когда кольцо D присоединяется к пирролопиридазину через углерод. Гидролиз сложноэфирной группы соединения 6-7 с образованием карбоновой кислоты 6-8, последующая перегруппировка Курциуса с образованием Вос-защищенного аминосоединения 6-9 и снятие Вос-группы могут давать аминопирролопиридазины 6-10. В конце сочетание 6-10 с образованием амидной связи с подходящей кислотой, содержащей кольцо A, может давать требуемые соединения формулы 6-11. Вводя заместители, 6-11 можно дополнительно преобразовывать, получая нужные функциональные группы в конечном продукте или на любой стадии синтеза, используя способы, известные специалисту в данной области.



Для синтеза конкретных соединений общие схемы, представленные выше, можно изменять. Например, можно изменять продукты или интермедиаты для введения конкретных функциональных групп. В альтернативном варианте на любой стадии синтеза можно изменять заместители, используя способы, известные специалисту в данной области, например, как описано в Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); и Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Исходные вещества, реагенты и интермедиаты, синтез которых не представлен в данном документе, или коммерчески доступны, известны в литературе, или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области.

Специалисты в данной области должны принять во внимание, что представленные процессы не являются единственным способом, которым можно синтезировать соединения изобретения, и что существует широкий спектр реакций органического синтеза, которые потенциально можно применить для синтеза соединений изобретения. Специалист в данной области знает, как выбирать и осуществлять соответствующие синтетические подходы. Пригодные методы синтеза исходных веществ, интермедиатов и продуктов можно установить, основываясь на литературе, включая такие источники, как *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) и Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2<sup>nd</sup> Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

### III. Использование соединений.

Соединения изобретения могут ингибировать активность одного или более членов семейства Pim-киназ и, таким образом, эффективны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью Pim-киназ. Для целей, описанных в данном документе, любое из соединений изобретения, включая его любой вариант реализации, может использоваться.

Соединения изобретения могут ингибировать одну или более из Pim1, Pim2 и Pim3. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения селективны к одной Pim-киназе по сравнению с другими. "Селективный" в данном контексте означает, что соединение связывается с или ингибирует Pim-киназу с большим сродством или эффективностью, соответственно, чем стандартный фермент, такой как другая Pim-киназа. Например, соединения могут быть селективны к Pim1 по сравнению с Pim2 и Pim3, селективны к Pim2 по сравнению с Pim1 и Pim3 или селективны к Pim3 по сравнению с Pim1 и Pim2. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения ингибируют всех членов семейства Pim (например, Pim1, Pim2 и Pim3). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения могут быть селективны к Pim по сравнению с другими киназами, такими как рецепторные и нереперторные серин/треонин киназы, такие как Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфоорилазы, MEKK,

ERK, MAPK и mTOR; рецепторные тирозинкиназы, такие как EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; и нерцепторные тирозинкиназы, такие как Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK или ABL. Как правило, соединения могут быть селективнее по меньшей мере в около 5 раз, по меньшей мере в около 10 раз, по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 50 раз, по меньшей мере в около 100 раз, по меньшей мере в около 200 раз, по меньшей мере в около 500 раз или по меньшей мере в около 1000 раз. Способ ингибирования Pim1, Pim2 или Pim3-киназы включает взаимодействие соответствующего фермента с соединением формулы (II-2) или любым его вариантом реализации, или его фармацевтически приемлемой солью.

Таким образом, настоящее описание изобретения предлагает способы лечения заболевания или расстройства, связанного с Pim-киназой у индивида (например, пациента), путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения формулы (II-2) или его любого варианта реализации или фармацевтической композиции. Настоящее изобретение также предлагает соединение формулы (II-2) или его любой вариант реализации или фармацевтическую композицию для использования при лечении заболевания или расстройства, связанного с Pim-киназой. Также предлагается применение соединения формулы (II-2) или его любого варианта реализации или фармацевтической композиции для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, связанного с Pim-киназой.

Заболевание, связанное с Pim-киназой, может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью Pim-киназы, включая сверхэкспрессию и/или аномальную активность. Уровни аномальной активности можно определить, сравнивая уровень активности в непораженной, здоровой ткани или клетках с уровнем активности в пораженных клетках. Заболевание, связанное с Pim-киназой, может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое можно предотвратить, улучшить, ингибировать или вылечить, изменяя активность Pim-киназы. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание характеризуется аномальной активностью или экспрессией (например, сверхэкспрессией) одной или более Pim1, Pim2 и Pim3. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание характеризуется мутантными Pim1, Pim2 и Pim3. Заболевание, связанное с Pim-киназой, также может относиться к любому заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, в котором изменение экспрессии или активности одной или более Pim-киназ приносит пользу.

Заболевания, связанные с Pim-киназой, которые можно лечить, используя соединения изобретения, включают рак, в частности типы рака, при которых активируются Pim-киназы или онкоген, например Muc или BCL2. Заболевания, связанные с Pim-киназой, включают солидные опухоли, например рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы или шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркому, рак мочевого пузыря и т.д. Заболевания, связанные с Pim-киназой, также включают гематологический рак, например лимфому, лейкоз, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБКЛ), лимфома из клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую неходжкинскую лимфому, рефрактерную неходжкинскую лимфому и повторную фолликулярную неходжкинскую лимфому), лимфому Ходжкина и множественную миелому.

Заболевания, связанные с Pim-киназой, которые можно лечить, используя соединения изобретения, также включают миелолифферативные заболевания, такие как истинная полицитемия (ИП), существенный тромбоцитоз (СТ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и т.п. Миелолифферативное заболевание может представлять собой миелофиброз, такой как первичный миелофиброз (ПМФ), миелофиброз с миелоидной метаплазией (МММ), пост-истинная полицитемия/эссенциальная тромбоцитемия миелофиброза (пост-ИП/ЭТ МФ), пост-эссенциальная тромбоцитемия миелофиброза (пост-ЭТ МФ) или пост-истинная полицитемия миелофиброза (пост-ИП МФ).

Заболевания, связанные с Pim-киназой, которые можно лечить, используя соединения согласно изобретению, также включают иммунные заболевания, такие как аутоиммунные заболевания. Иммунные заболевания включают множественный склероз, ревматоидный артрит, аллергию, пищевую аллергию, астму, волчанку, воспалительные заболевания кишечника и язвенный колит.

Заболевания, связанные с Pim-киназой, которые можно лечить, используя соединения согласно изобретению, также включают атеросклероз.

Соединения изобретения также могут использоваться для ингибирования патологических процессов, в которые вовлечена Pim-киназа, включая ангиогенез и метастазирование опухолей.

Вследствие того факта, что Pim-киназа регулируется путем JAK/STAT, соединения изобретения эффективны при лечении заболеваний, для которых пользу приносит изменение передачи сигнала JAK/STAT. Таким образом, другие заболевания, которые можно лечить, используя соединения изобретения, включают болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, дивертикулез, базедову

болезнь, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, миастению гравис, васкулит, аутоиммунный тиреоидит, дерматит, псориаз, склеродермию, системный склероз, витилиго, реакцию "трансплантат против хозяина", синдром Шегрена, гломерулонефрит и сахарный диабет (I типа).

Полагают, что соединения формулы (II-2) или их любые варианты реализации могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и перспективными биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Понятно, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в рамках знаний специалиста в данной области, например определение цитотоксичности в клетках НЕК-293 или ингибирование hERG калиевого канала для определения потенциальной токсичности.

Термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, организме, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

Термин "лечение" относится к одному или более из:

(1) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(2) ослабление заболевания; например, ослабление заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

В одном варианте реализации изобретения лечение включает предотвращение или снижение риска развития заболевания; например предотвращение или снижение риска развития заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или расстройству, но еще пока не ощущает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные терапии.

На рост и выживаемость клеток рака могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов киназ, которые изменяют активность различных киназ, для лечения таких патологических состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшить вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соответственно, ингибиторы Pim по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании с одним или более другими ингибиторами киназы для лечения заболеваний, таких как рак, на которые влияют многочисленные сигнальные пути. Например, соединения изобретения можно объединять с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-PR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Дополнительно ингибиторы Pim по настоящему изобретению можно объединять с ингибиторами киназ, связанными с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, такими как ингибиторы киназ PI3K, Akt (в частности, Akt1, Akt2 и Akt3) и mTOR.

Ингибиторы Pim по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в сочетании с другими способами лечения рака, например химиотерапией, облучением или хирургией. Соединения можно вводить в сочетании с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические препараты. Примеры химиотерапевтических препаратов включают любой из следующих: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, трехокись мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, фентанила цитрат, филграсим, флорсуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефинитиб, гемцитабин, гемтузумаб озо-

гамицин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа-2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, хлорметин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенилпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед натрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мустард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностаат и золедронат.

Ингибиторы Рim по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в сочетании с одним или более противовоспалительными агентами, стероидами, иммунодепрессантами или лекарственными средствами на основе антител.

Когда пациенту вводят более чем один фармацевтический агент, их можно вводить одновременно, последовательно или в сочетании (например, более чем для двух агентов).

#### IV. Препараты, готовые лекарственные формы и введение.

Когда соединения изобретения используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтической композиции. Таким образом, настоящее изобретение предлагает композиции, состоящие из соединения формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемой соли, или его любого варианта реализации и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами, в зависимости от того, необходимо местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности, с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и препараты для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными являются традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах реализации изобретения композиции пригодны для местного применения. Для приготовления композиций по настоящему изобретению активный компонент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое служит наполнителем, носителем или средой для активного компонента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторияев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения препаратов активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими компонентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение хорошо растворяется в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить практически однородное распределение в препарате, например, около 40 меш.

Соединения изобретения можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и препаратов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) соединения изобретения можно получать с использованием процессов, известных в данной области, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, патоку и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно содержать смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; и подсластители и ароматизаторы. Композиции изо-

брения могут быть разработаны так, что будут обеспечивать быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного компонента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (СМКЦ) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиция представляет собой композицию с длительным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция содержит по меньшей мере одно соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция содержит по меньшей мере одно соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция содержит по меньшей мере одно соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации изобретения микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах реализации изобретения моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах реализации изобретения полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции используется способ влажной грануляции. В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции используется способ сухой грануляции.

Композиции могут быть разработаны в виде дозированной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), как правило, от около 100 до около 500 мг активного компонента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 10 мг активного компонента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 50 мг активного компонента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 25 мг активного компонента. Термин "дозированные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждая доза содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для получения фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и практически свободны от потенциально опасных примесей (например, по меньшей мере степень чистоты для пищевых продуктов, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты, а в основном по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для потребления людьми композицию предпочтительно производят или разрабатывают согласно стандартам Надлежащей производственной практики, как определено в соответствующих нормах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, пригодные препараты могут быть стерильными и/или в значительной степени изотоничными и/или находиться в полном соответствии с нормами Надлежащей производственной практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в терапевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводится, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и откликом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии, например, с конкретной целью, для которой осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и заболеванием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости

от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобность) и способа введения. Например, соединения изобретения могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% (мас./об.) соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения доза находится в интервале от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка может зависеть от таких переменных, как тип и степень развития заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательных веществ и способ введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-эффект", полученных *in vitro* или из тестовых модельных систем на животных.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическими вспомогательными веществами, чтобы получить предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. Когда указывают, что предварительная композиция гомогенная, то понимают, что активный компонент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что ее легко можно разделить на равноэффективные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эту твердую предварительную композицию затем разделяют на дозированные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного компонента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеральным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту выйти в неизменном виде в двенадцатиперстной кишке или высвободиться замедленно. Для таких энтеральных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт или ацетилцеллюлоза.

Жидкие формы, в состав которых могут быть включены соединения или композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или путем инъекции включают водные растворы, специально ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции вводят перорально или в дыхательные пути через нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленный раствор можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Препараты для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах реализации изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина (Vaseline®) (вазелинового масла) и т.п. Носители для кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду, в сочетании с другими подходящими компонентами, как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения препараты для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас.% соединения изобретения. Препараты для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию для лечения выбранного симптома, например псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способ введения и т.п. Для терапевтических целей композицию можно вводить пациенту, уже имеющему заболевание, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, подвергаемого лечению, а также в соответствии с заключением лечащего врача от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать, используя традиционные способы стерилизации или используя стерилизующую фильтрацию. Водные растворы можно упаковывать для применения в неизменном виде или лиофилизировать, причем лиофилизированные препараты объединяют со стерильным водным носителем до введения. рН препаратов с соединениями, как правило, должен находиться между 3 и 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтически приемлемых солей.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии, например, с конкретной целью, для которой осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и заболеванием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобность) и способа введения. Например, соединения изобретения могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% (мас./об.) соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения доза находится в интервале от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка может зависеть от таких переменных, как тип и степень развития заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательных веществ и способ введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-эффект", полученных *in vitro* или из тестовых модельных систем на животных.

#### V. Меченые соединения и методы анализа.

Соединения изобретения могут дополнительно использоваться в исследованиях биологических процессов, включая передачу сигнала киназами, в здоровых и пораженных тканях. Таким образом, другой аспект реализации настоящего изобретения относится к меченым соединениям изобретения (радиоактивно меченые, флуоресцентно меченые и т.д.), которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализе, как *in vitro*, так и *in vivo*, для обнаружения и количественного определения Рim-киназ в образцах ткани, включая ткань человека, и для установления лигандов Рim-киназ по ингибированию связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает методы анализа Рim-киназ, которые включают такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения изобретения. "Изотопно" или "радиоактивно меченое" соединение представляет собой соединение изобретения, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа обычно обнаруживаемых в природе (т.е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые можно вводить в состав соединений настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими,  $^3\text{H}$  (также записывают как Т для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Радионуклид, который будет включен в данное радиоактивно меченое соединение, зависит от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки Рim-киназ и конкурентного анализа, как правило, наиболее эффективными будут соединения, содержащие  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для целей радиовизуализации, как правило, наиболее эффективными будут  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

Понятно, что "радиоактивно меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения соединение содержит 1, 2 или 3 атома дейтерия. Синтетические способы включения радиоактивных изотопов в органические соединения известны в данной области.

В частности, меченые соединения изобретения могут использоваться в скрининговом исследовании для обнаружения и/или оценки соединений. Например, для нового синтезированного или обнаруженного соединения (т.е. исследуемого соединения), которое мечено, можно оценить его способность связывать Рim-киназу, наблюдая за изменением его концентрации при контакте с Рim-киназой по отклику от метки. Например, для исследуемого соединения (меченого) можно оценить его способность уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывает Рim-киназу (т.е. стандартного соединения). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с Рim-киназой непосредственно коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях метят стандартное соединение, а исследуемое соединение - нет. Следовательно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением, и, таким образом, определяют относительную связывающую способность исследуемого соединения.

## VI. Наборы.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, эффективные, например, при лечении или предотвращении заболеваний или расстройств, связанных с Рim-киназой, таких как рак, которые включают одну или более емкостей, содержащих фармацевтическую композицию с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (II-2) или его любых вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать один или более традиционных компонентов для фармацевтических наборов, как, например, емкости с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные емкости и т.д., что очевидно для специалистов в данной области. Также в набор можно включать инструкции, либо в виде вкладыша, либо в виде этикетки, с указанием количества компонентов, которые нужно принять, указаниями по приему и/или указаниями по смешиванию компонентов.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры представлены с иллюстративными целями и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо способом. Специалисты в данной области легко найдут множество некритичных параметров, которые можно изменить или модифицировать, чтобы получить точно такой же результат. С использованием по меньшей мере одного анализа, описанного в данном документе, установлено, что соединения примеров являются ингибиторами Рim-киназы.

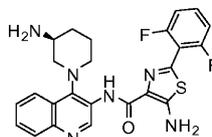
## Примеры

Методики синтеза соединений изобретения приведены ниже. Очистку некоторых полученных соединений выполняли с помощью ЖХ/МС в режиме свободного доступа на системах фракционирования Waters с масс-спектрометрическим детектором. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе. См., например, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", *J. Combi. Chem.*, 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, 2003, 5, 670-83; и Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, 2004, 6, 874-883.

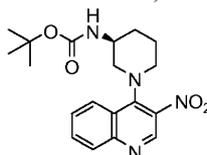
В случае, когда выделяли диастереомеры, время удерживания в ВЭЖХ было получено с использованием аналитической ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™, 2,1×50 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeOH/вода, содержащими 0,025% ТФУ).

## Пример 1.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]хинолин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



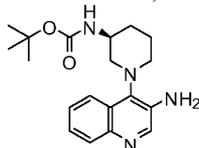
Стадия 1. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нитрохинолин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд для микроволновой обработки объемом 5 мл, содержащий 4-хлор-3-нитрохинолин (Ark Pharm, 312,9 мг, 1,500 ммоль) и трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-Blocks, 358,9 мг, 1,792 ммоль), добавляли 1-бутанол (3,00 мл), а затем ДИПЭА (405,1 мг, 3,134 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C под действием микроволнового излучения в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого масла (293,5 мг, 53%)

ЖХ/МС расчит. для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=373,2; наблюдаемое 373,2.

Стадия 2. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-аминохинолин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат

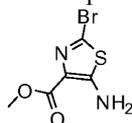


EtOH (5,00 мл), а затем воду (1,00 мл) добавляли в сосуд, содержащий трет-бутил-[(3S)-1-(3-нитрохинолин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат (118,9 мг, 0,3193 ммоль), порошок железа (199,0 мг, 3,563 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (288,9 мг, 5,401 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Этот слой затем элюировали 10% водн. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия

(20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (36,9 мг, 34%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=343,2$ ; наблюдаемое 343,2.

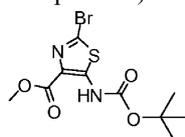
Стадия 3. Метил-5-амино-2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат



К раствору метил-5-амино-1,3-тиазола-4-карбоксилата (J & W PharmLab, 10,0 г, 63,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) порциями добавляли N-бромсукцинимид (12,0 г, 67,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь фильтровали, что давало первую часть продукта в виде розового твердого вещества (9,8 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с  $\text{EtOAc}$  (15 мл) и фильтровали, что давало вторую часть продукта в виде розового твердого вещества (5,0 г, общий выход 99%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=236,9$ ; наблюдаемое 237,0.

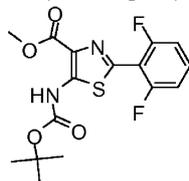
Стадия 4. Метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилат



К раствору метил-5-амино-2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (14,8 г, 62,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (18,0 г, 82,2 ммоль), ДМАП (1,5 г, 13 ммоль) и триэтиламин (17,6 мл, 126 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (400 мл) и промывали водой (2×250 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (15,1 г, 72%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=337,0$ ; наблюдаемое 337,0.

Стадия 5. Метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат

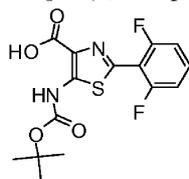


В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (9,60 г, 28,5 ммоль), а затем 2-(2,6-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Combi-Blocks, 8,88 г, 37,0 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (2,30 г, 4,50 ммоль). Колбу герметически закрывали резиновой мембраной, вакуумировали и заполняли азотом три раза. С помощью шприца добавляли 1,4-диоксан (40,0 мл), затем ДИПЭА (9,6 мл, 55 ммоль) и воду, освобожденную от кислорода (2,0 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл) и промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (9,80 г, 93%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=371,1$ ; наблюдаемое 371,0.

Стадия 6. 5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

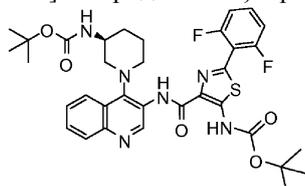


К суспензии метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (6,99 г, 18,9 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50,0 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (5,24 г, 125 ммоль), а затем воду (50,0 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 6 М  $\text{HCl}$  до pH 2. Полученное твердое вещество собирали с по-

мощью фильтрования и осадок на фильтре промывали водой (50 мл) и смесью MeOH/вода (1:1, 50 мл), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (6,59 г, 98%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{15}H_{15}F_2N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=357,1; наблюдаемое 357,0.

Стадия 7. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)хинолин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (81,1 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламина (Aldrich, 80,5 мг, 0,602 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К данной смеси добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(3-аминохинолин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (63,8 мг, 0,186 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), а затем пиридин (146,4 мг, 1,851 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (115,8 мг, 91%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{34}H_{39}F_2N_6O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=681,3; наблюдаемое 681,3.

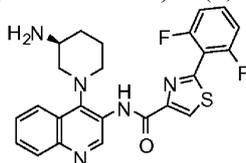
Стадия 8. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]хинолин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)хинолин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (115,8 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (20,5 мг, 25%).

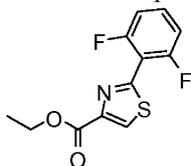
ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{23}F_2N_6OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=481,2; наблюдаемое 481,2.

Пример 2.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]хинолин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



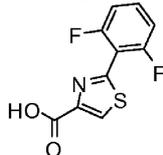
Стадия 1. Этил-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат



В сосуд с закручивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли этил-2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат (Ark Pharm, 2,026 г, 8,582 ммоль), а затем 2-(2,6-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Combi-Blocks, 2,47 г, 10,3 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)-палладий (781,8 мг, 1,530 ммоль). Сосуд герметически закрывали диафрагмой, покрытой ПТФЭ, а затем вакуумировали и заполняли азотом три раза. С помощью шприца добавляли 1,4-диоксан (10,0 мл), затем ДИПЭА (2,41 г, 18,6 ммоль) и воду, освобожденную от кислорода (0,60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой силикагеля (элюировали EtOAc). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде бледно-желтого масла (1,739 г, 75%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{12}H_{10}F_2NO_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=270,0; наблюдаемое 270,0.

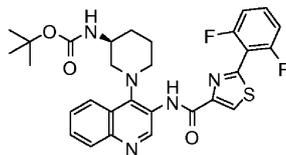
## Стадия 2. 2-(2,6-Дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота



К раствору этил-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,72 г, 6,39 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,51 г, 36,0 ммоль), а затем воду (10,0 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 6 М HCl до pH 2. Смесь разбавляли EtOAc (250 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% MeOH в ДХМ), что давало целевое соединение в виде белого твердого вещества (1,49 г, 97%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=242,0; наблюдаемое 242,0.

Стадия 3. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)хинолин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К суспензии 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (28,5 мг, 0,118 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) медленно добавляли раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропиламина (45,0 мг, 0,337 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(3-аминохинолин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (из стадии 1, 36,9 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), а затем пиридин (93,2 мг, 1,18 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде бледно-желтого масла (57,4 мг, 94%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=566,2; наблюдаемое 566,2.

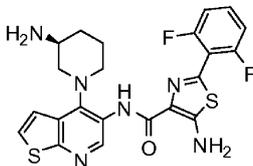
Стадия 4. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]хинолин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-хинолин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (57,4 мг, 0,101 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (25,4 мг, 54%).

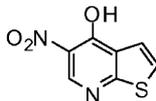
ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=466,1; наблюдаемое 466,2.

Пример 3.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]тиено[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



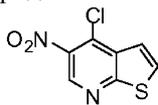
Стадия 1. 5-Нитротieno[2,3-b]пиридин-4-ол



К раствору тиено[2,3-b]пиридин-4-ола (J & W PharmLab, 1,015 г, 6,714 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -10°C добавляли раствор нитрата тетрабутиламмония (3,125 г, 10,26 ммоль) в ДХМ (20 мл). По каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (2,334 г, 11,11 ммоль). После перемешивания при -10°C в течение 30 мин смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с эфиром (50 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрования промывали водой (100 мл) и смесью эфир/MeOH (1:1, 80 мл), а затем сушили, что давало промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (937,2 мг, 71%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=197,0; наблюдаемое 197,0.

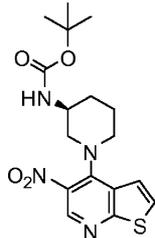
## Стадия 2. 4-Хлор-5-нитротieno[2,3-b]пиридин



К 5-нитротieno[2,3-b]пиридин-4-олу (607,9 мг, 3,099 ммоль) добавляли  $\text{POCl}_3$  (6,00 мл), затем смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и медленно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (605,3 мг, 91%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=215,0$ ; наблюдаемое 215,0.

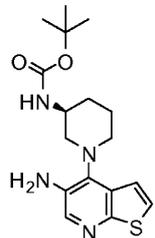
## Стадия 3. трет-Бутил-[(3S)-1-(5-нитротieno[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд, содержащий 4-хлор-5-нитротieno[2,3-b]пиридин (138,2 мг, 0,6439 ммоль) и трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-Blocks, 325,5 мг, 1,625 ммоль), добавляли 1-бутанол (3,00 мл), а затем ДИПЭА (201,4 мг, 1,558 ммоль), смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде желтого твердого вещества (228,4 мг, 94%).

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=379,1$ ; наблюдаемое 379,2.

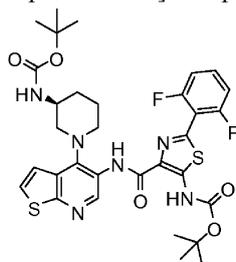
## Стадия 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(5-аминотieno[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд, содержащий трет-бутил-[(3S)-1-(5-нитротieno[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат (228,4 мг, 0,6035 ммоль), порошок железа (357,7 мг, 6,405 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (567,8 мг, 10,61 ммоль), добавляли  $\text{EtOH}$  (5,00 мл), а затем воду (1,00 мл). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Слой диатомовой земли элюировали 10% водн. раствором  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (30 мл) и  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (212,9 мг) использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС рассчит. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=349,2$ ; наблюдаемое 349,2.

## Стадия 5. трет-Бутил-[(3S)-1-[5-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тieno[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил]карбамат



К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 6, 176,4 мг, 0,4950 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) медленно добавляли раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламина (169,8 мг, 1,271 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к полученной смеси добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(5-

амиотиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (139,6 мг, 0,4006 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), после чего пиридин (316,1 мг, 3,996 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде темного полутвердого вещества (230,7 мг, 84%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=687,2; наблюдаемое 687,2.

Стадия 6. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

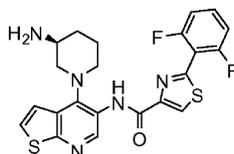
К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[5-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (230,7 мг, 0,3359 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование MeCN/вода с добавкой 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (55,3 мг, 34%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{22}H_{21}F_2N_6OS_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,1; наблюдаемое 487,1.

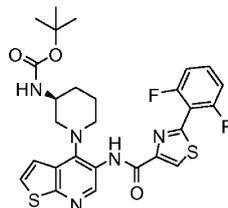
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,42 (с, 1H), 7,82 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,60 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,28 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,07-3,01 (м, 2H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 1,91-1,66 (м, 3H), 1,30-1,13 (м, 1H).

Пример 4.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропиламина (88,5 мг, 0,662 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) медленно добавляли к суспензии 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (из стадии 2 в Примере 2, 56,9 мг, 0,236 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к полученной смеси добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(5-амиотиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (73,3 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), после чего пиридин (162,6 мг, 2,056 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде темного масла (118,2 мг, 98%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{27}H_{28}F_2N_5O_3S_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=572,2; наблюдаемое 572,2.

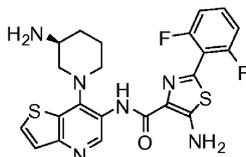
Стадия 2. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]тиено[2,3-*b*]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[5-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (118,2 мг, 0,2068 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (33,5 мг, 34%).

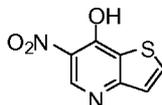
ЖХ/МС расчит. для  $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,1; наблюдаемое 472,1.

## Пример 5.

5-Амино-N-{7-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



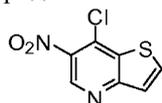
## Стадия 1. 6-Нитротиено[3,2-b]пиридин-7-ол



Раствор нитрата тетрабутиламмония (4,780 г, 15,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли к раствору тиено[3,2-b]пиридин-7-ола (Aldrich, 1,545 г, 10,22 ммоль) в ДХМ (15 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Затем по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (3,524 г, 16,78 ммоль). После перемешивания при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с эфиром (50 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрования промывали водой (100 мл) и смесью эфир/MeOH (1:1, 80 мл), а затем сушили, что давало промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (1,56 г, 78%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=197,0$ ; наблюдаемое 197,0.

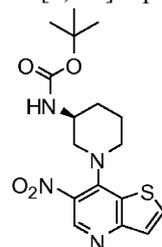
## Стадия 2. 7-Хлор-6-нитротиено[3,2-b]пиридин



К 6-нитротиено[3,2-b]пиридин-7-олу (1,56 г, 7,95 ммоль) добавляли  $\text{POCl}_3$  (20,0 мл). Смесь перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (150 мл) и медленно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (1,39 г, 82%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=215,0$ ; наблюдаемое 215,0.

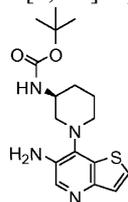
## Стадия 3. трет-Бутил-[(3S)-1-(6-нитротиено[3,2-b]пиридин-7-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд, содержащий 7-хлор-6-нитротиено[3,2-b]пиридин (128,7 мг, 0,5996 ммоль) и трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-Blocks, 297,6 мг, 1,486 ммоль), добавляли 1-бутанол (3,00 мл), а затем ДИПЭА (179,9 мг, 1,392 ммоль). Смесь перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (210,1 мг, 93%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=379,1$ ; наблюдаемое 379,2.

## Стадия 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)пиперидин-3-ил]карбамат

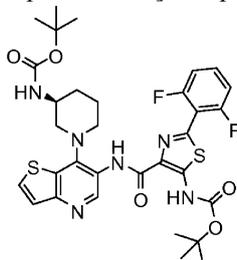


В сосуд, содержащий трет-бутил-[(3S)-1-(6-нитротиено[3,2-b]пиридин-7-ил)пиперидин-3-ил]карбамат (210,1 мг, 0,5552 ммоль), порошок железа (306,1 мг, 5,481 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (491,9 мг,

9,196 ммоль), добавляли EtOH (5,00 мл), а затем воду (1,00 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Слой диатомовой земли элюировали 10% водн. раствором K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (197,9 мг), представляющий собой промежуточное вещество, использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=349,2; наблюдаемое 349,2.

Стадия 5. трет-Бутил-{(3S)-1-[6-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 6, 76,1 мг, 0,214 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин (76,1 мг, 0,570 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (62,3 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), после чего пиридин (135,3 мг, 1,710 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде темного полутвердого вещества (78,5 мг, 64%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=687,2; наблюдаемое 687,2.

Стадия 6. 5-Амино-N-{7-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

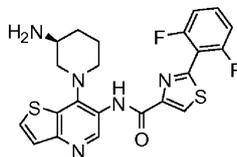
К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[6-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (78,5 мг, 0,114 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (28,5 мг, 51%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,1; наблюдаемое 487,1.

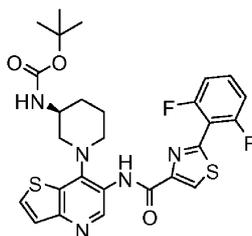
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,56 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 1H), 1,90-1,67 (м, 3H), 1,24-1,10 (м, 1H).

Пример 6.

N-{7-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[6-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламина (68,8 мг, 0,515 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) медленно добавляли к суспензии 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 2, стадия 2, 45,4 мг,

0,188 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к полученной смеси добавляли раствор трет-бутил-[(3S)-1-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (58,8 мг, 0,169 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), после чего пиридин (123,7 мг, 1,564 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого масла (92,2 мг, 96%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{27}H_{28}F_2N_5O_3S_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=572,2; наблюдаемое 572,2.

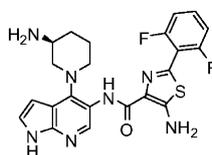
Стадия 2. N-{7-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[6-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил}карбонил)амино]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил}пиперидин-3-ил}карбамата (92,2 мг, 0,161 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (43,9 мг, 58%).

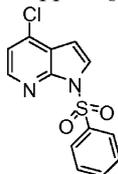
ЖХ/МС расчит. для  $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,1; наблюдаемое 472,1.

Пример 7.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



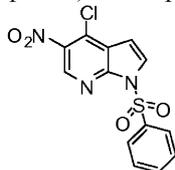
Стадия 1. 4-Хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



К раствору 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Ark Pharm, 5,023 г, 32,92 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли ДМАП (418,1 мг, 3,422 ммоль), а затем триэтиламин (4,984 г, 49,25 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (6,904 г, 39,09 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 ч смесь промывали 1 М HCl (100 мл). Органический слой промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и хлорида натрия (100 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (9,39 г, 97%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_{10}ClN_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=293,0; наблюдаемое 293,0.

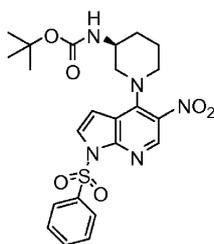
Стадия 2. 4-Хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Раствор нитрата N,N,N-трибутилбутан-1-аминия (4,895 г, 16,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли к раствору 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (3,038 г, 10,38 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -10°C. Затем медленно добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (3,890 г, 18,52 ммоль). После перемешивания при -10°C в течение 30 мин реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (2×75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл), после чего сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (3284,5 мг, 94%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_9ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=338,0; наблюдаемое 338,0.

Стадия 3. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат

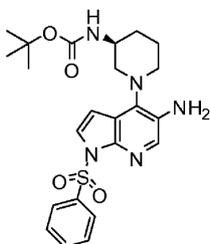


В сосуд, содержащий 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (714,2 мг, 2,115 ммоль) и трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-Blocks, 645,9 мг, 3,225 ммоль), добавляли 1-бутанол (8,00 мл), а затем ДИПЭА (582,8 мг, 4,509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества

(719,5 мг, 68%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{28}N_5O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=502,2; наблюдаемое 502,2.

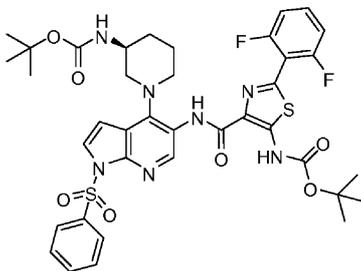
Стадия 4. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



В сосуд, содержащий трет-бутил-{(3S)-1-[5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат (719,5 мг, 1,434 ммоль), порошок железа (793,6 мг, 14,21 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1147,6 мг, 21,454 ммоль), добавляли EtOH (10,00 мл), а затем воду (2,00 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Этот слой элюировали 10% водн. раствором K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде темного твердого вещества (491,8 мг, 73%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{30}N_5O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,2; наблюдаемое 472,2.

Стадия 5. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил}карбонил)амино]-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К раствору 1-хлор-N,N,2-триметилпропиламина (115,7 мг, 0,8659 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (Пример 1, стадия 6, 120,4 мг, 0,3379 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (127,3 мг, 0,2699 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), после чего пиридин (227,6 мг, 2,877 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 12 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (194,4 мг, 89%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{38}H_{42}F_2N_7O_7S_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=810,2; наблюдаемое 810,2.

Стадия 6. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

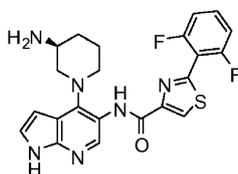
К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (194,4 мг, 0,2400 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли водный раствор NaOH (1,0 M, 2,0 мл), после чего ТГФ (2,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (2,0 мл) и добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (46,6 мг, 41%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,1; наблюдаемое 470,2.

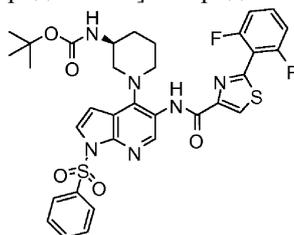
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 11,49 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,64-7,47 (м, 3H), 7,35 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,57 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,85-2,77 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,24-1,10 (м, 1H).

Пример 8.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Раствор 1-хлор-N,N,2-триметилпропиламина (114,1 мг, 0,8539 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) медленно добавляли к суспензии 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 2, стадия 2, 74,2 мг, 0,308 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли раствор трет-бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (125,1 мг, 0,2653 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), а затем пиридин (217,3 мг, 2,141 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде темного масла (175,3 мг, 95%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=695,2;

наблюдаемое 695,2.

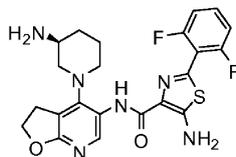
Стадия 2. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (175,3 мг, 0,2523 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли водный раствор NaOH (1,0 M, 2,0 мл), после чего ТГФ (2,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2,0 мл) и добавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (59,1 мг, 52%).

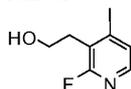
ЖХ/МС расчит. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=455,1; наблюдаемое 455,1.

Пример 9.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



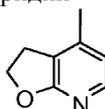
Стадия 1. 2-(2-Фтор-4-йодпиридин-3-ил)этанол



2,0 М раствор диизопропиламида лития в смеси гептан/ТГФ/этилбензол (8,10 мл, 16,2 ммоль) добавляли к раствору 2-фтор-3-йодпиридина (Ark Pharm, 2,989 г, 13,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 90 мин. Поддерживая температуру  $-78^{\circ}\text{C}$ , медленно в течение 20 мин добавляли раствор 1,3,2-диоксатиолан-2,2-диоксида (2,206 г, 17,77 ммоль) в ТГФ (30 мл), раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  еще 20 мин, затем давали ему нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли 12,0 М водный раствор HCl (5,0 мл, 60 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (250 мл), затем смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 150$  мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (3,13 г, 87%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_7\text{H}_8\text{FINO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=268,0$ ; наблюдаемое 268,0.

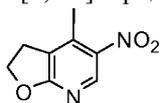
Стадия 2. 4-Йод-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин



Фосфат калия (10,0 г, 47,1 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-фтор-4-йодпиридин-3-ил)этанола (3,13 г, 11,7 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали, а осадок промывали EtOAc. Объединенные порции фильтрата концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $2 \times 100$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (2,55 г), содержащий промежуточное соединение, использовали для следующей стадии реакции непосредственно без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_7\text{H}_7\text{INO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=247,9$ ; наблюдаемое 248,0.

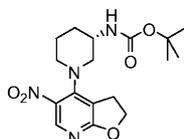
Стадия 3. 4-Йод-5-нитро-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин



Раствор дымящей азотной кислоты (15,0 мл, 358 ммоль) в концентрированной серной кислоте (15,0 мл, 281 ммоль) медленно в течение 15 мин при перемешивании добавляли к раствору 4-йод-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридина (2,237 г, 9,055 ммоль) в серной кислоте (10,0 мл, 188 ммоль) при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Реакционную смесь гасили, вливая ее в дробленый лед, а затем экстрагировали EtOAc ( $6 \times 100$  мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенными водными растворами  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 300$  мл) и хлорида натрия (300 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (2,43 г, 92%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{IN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=292,9$ ; наблюдаемое 293,0.

Стадия 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат

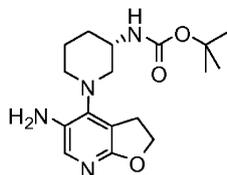


В сосуд для микроволновой обработки, содержащий 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин (2,05 г, 7,02 ммоль), трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-Blocks, 1,489 г, 7,435 ммоль) и

ДИПЭА (1,836 г, 14,20 ммоль), добавляли EtOH (12,00 мл). Сосуд герметично закрывали и смесь нагревали при 100°C под действием микроволнового излучения в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде желтого твердого вещества (2,46 г, 96%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{25}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=365,2; наблюдаемое 365,1.

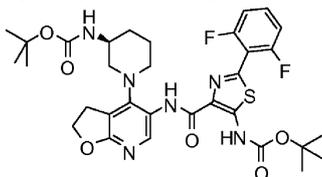
Стадия 5. трет-Бутил-[(3S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Pd (10%) на угле (108,7 мг, 0,1021 ммоль) добавляли в атмосфере азота к раствору трет-бутил-[(3S)-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (411,2 мг, 1,128 ммоль) в MeOH (5,00 мл). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Затем слой элюировали дополнительным количеством MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде серовато-белого твердого вещества (387,9 мг), которое использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{27}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=335,2; наблюдаемое 335,2.

Стадия 6. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 6, 418,2 мг, 1,174 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (377,4 мг, 1,128 ммоль) и NATU (1308 мг, 3,440 ммоль) добавляли ДМФА (15,0 мл), а затем ДИПЭА (1,00 мл, 5,74 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и хлорида натрия (2×75 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (720,2 мг, 95%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{32}H_{39}F_2N_6O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=673,3; наблюдаемое 673,2.

Стадия 7. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

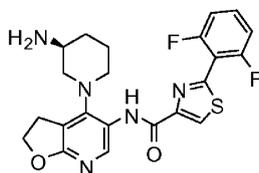
К раствору трет-бутил-[(3S)-1-[5-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (720,2 мг, 1,070 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТФУ (3,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), что давало целевое соединение в виде белого твердого вещества (187,7 мг, 37%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{22}H_{23}F_2N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=473,1; наблюдаемое 473,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 8,74 (с, 1H), 7,68-7,39 (м, 3H), 7,26 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,48 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,37 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,14-3,01 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 3H), 1,12-1,00 (м, 1H).

Пример 10.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид

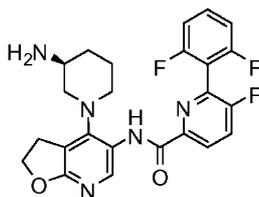


К смеси 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 2, стадия 2, 14,5 мг, 0,0601 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (19,2 мг, 0,0574 ммоль) и НАТУ (72,5 мг, 0,191 ммоль) добавляли ДМФА (1,50 мл), а затем ДИПЭА (79,6 мг, 0,616 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), после чего ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (5,3 мг, 20%).

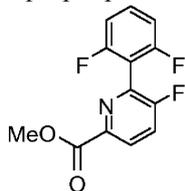
ЖХ/МС расчет. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=458,1; наблюдаемое 458,1.

Пример 11.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



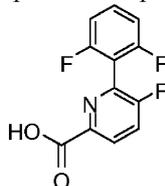
Стадия 1. Метил-2-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилат



В сосуд с закручивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилат (Frontier Scientific, 200,2 мг, 0,8555 ммоль), а затем 2-(2,6-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Combi-Blocks, 310,2 мг, 1,292 ммоль) и бис-(три-tert-бутилфосфин)палладий (87,5 мг, 0,171 ммоль). Сосуд герметически закрывали мембраной, покрытой ПТФЭ, вакуумировали и заполняли азотом три раза. С помощью шприца добавляли 1,4-диоксан (3,0 мл), затем ДИПЭА (0,30 мл, 1,7 ммоль) и воду, освобожденную от кислорода (0,1 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем ей давали остыть до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (210,2 мг, 92%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=268,1; наблюдаемое 268,0.

Стадия 2. 6-(2,6-Дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



К смеси метил-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилата (210,2 мг, 0,7867 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (162 мг, 3,86 ммоль) добавляли ТГФ (3,0 мл), а затем воду (1,0 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 1 M HCl до pH 2. Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (162,1 мг, 81%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=254,0; наблюдаемое 254,0.

Стадия 3. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

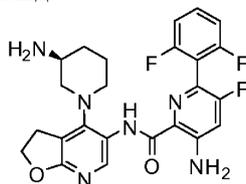
К смеси 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (15,0 мг, 0,0592 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (19,1 мг, 0,0571 ммоль) и НАТУ (73,6 мг, 0,194 ммоль) добавляли ДМФА (1,50 мл), а затем ДИПЭА (84,8 мг, 0,656 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем кон-

центрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (5,9 мг, 22%).

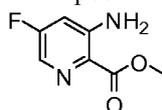
ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,2; наблюдаемое 470,2.

Пример 12.

3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



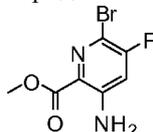
Стадия 1. Метил-3-амино-5-фторпиридин-2-карбоксилат



К раствору 5-фтор-3-нитропиридин-2-карбонитрила (Ark Pharm, 7,2 г, 43 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли дихлорид олова (45 г, 230 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли водный раствор HCl (10 M; 40 мл, 400 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в MeOH (120 мл). Добавляли тионилхлорид (7,2 мл, 99 ммоль). Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (300 мл), промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> (300 мл) и хлорида натрия (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и снова концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (4,6 г, 63%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=171,0; наблюдаемое 171,1.

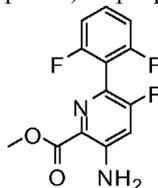
Стадия 2. Метил-3-амино-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-3-амино-5-фторпиридин-2-карбоксилата (3,6 г, 21 ммоль) в MeCN (60 мл) порциями добавляли N-бромсукцинимид (4,1 г, 23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и хлорида натрия (200 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (4,0 г, 76%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=249,0; наблюдаемое 249,0.

Стадия 3. Метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилат



В сосуд с закручивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли метил-3-амино-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилат (99,6 мг, 0,400 ммоль), а затем 2-(2,6-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Combi-Blocks, 190 мг, 0,80 ммоль) и бис-(три-tert-бутилфосфин)-палладий (40,9 мг, 0,080 ммоль). Сосуд герметически закрывали мембраной, покрытой ПТФЭ, вакуумировали и заполняли азотом три раза. С помощью шприца добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл), затем ДИПЭА (0,14 мл, 0,80 ммоль) и воду, освобожденную от кислорода (0,05 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение

в виде белого твердого вещества (84,0 мг, 74%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_{10}F_3N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=283,1; наблюдаемое 283,1.

Стадия 4. 3-Амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



К смеси метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилата (84,0 мг, 0,298 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (40,2 мг, 0,958 ммоль) добавляли ТГФ (2,0 мл), а затем воду (1,0 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 1 М НСl до pH 2. Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и объединенный органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (68,5 мг, 86%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{12}H_8F_3N_2O_2$

(M+H)<sup>+</sup>: m/z=269,0; наблюдаемое 269,0.

Стадия 5. 3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

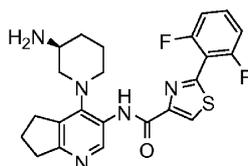
К смеси 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (15,9 мг, 0,0592 ммоль), трет-бутил-[(3S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (19,8 мг, 0,0592 ммоль) и НАТУ (72,9 мг, 0,192 ммоль) добавляли ДМФА (1,50 мл), а затем ДИПЭА (84,1 мг, 0,651 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (4,9 мг, 17%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{24}F_3N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=485,2; наблюдаемое 485,2.

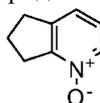
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,29 (ш.с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,60 (тт, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 7,40 (ш.с, 2H), 7,26 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,21 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,47 (т, J=9,0 Гц, 2H), 3,34 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 1,50-1,17 (м, 3H), 0,95-0,78 (м, 1H).

Пример 13.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



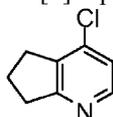
Стадия 1. 6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-1-оксид



К смеси 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (Aldrich, 5,0 г, 42 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли mCPBA (10,0 г, 44,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор промывали водными растворами Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 мл) и 1 М NaOH (50 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (5×70 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (4,5 г, 79%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_8H_{10}NO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=136,1; наблюдаемое: 136,2.

Стадия 2. 4-Хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин

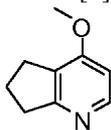


6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-1-оксид (2,5 г, 18 ммоль) смешивали с POCl<sub>3</sub> (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении.

нии. Остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и нейтрализовали водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. После фильтрования водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (2,6 г, 93%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN (M+H)<sup>+</sup>: m/z=154,0; наблюдаемое: 154,3.

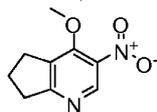
Стадия 3. 4-Метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин



Смесь 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (2,8 г, 18 ммоль), MeOH (20 мл) и метоксида натрия (3,0 г, 56 ммоль) герметично закрывали в колбе, находящейся под давлением, и нагревали при 110°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и нейтрализовали HCl до pH 1. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь дважды промывали эфиром, а затем нейтрализовали раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (1,20 г, 44%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: m/z=150,1; наблюдаемое: 150,2.

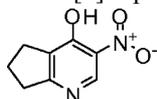
Стадия 4. 4-Метокси-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин



4-Метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин (2,90 г, 19,4 ммоль) смешивали с концентрированной серной кислотой (17,0 г, 173 ммоль) при 0°C, затем медленно добавляли смесь нитрата калия (5,3 г, 52 ммоль) с другой порцией концентрированной серной кислоты (26,5 г, 270 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Неочищенную смесь медленно выливали в дробленый лед (50 г) и осторожно нейтрализовали 50% водным раствором NaOH до pH 8-9. Полученную смесь экстрагировали EtOAc пять раз. Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное промежуточное соединение в виде коричневой смолы (1,56 г, 41%), которое использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=195,1; наблюдаемое: 195,2.

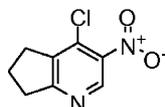
Стадия 5. 3-Нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ол



Смесь 4-метокси-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (1,535 г, 7,905 ммоль) в AcOH (2,6 мл) обрабатывали 48% водным раствором HBr (2,6 мл, 23 ммоль). Колбу, содержащую смесь, герметично закрывали и нагревали при 130°C в течение 40 мин, а затем давали остыть. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток нейтрализовали до pH 7-8, используя 50% NaOH при охлаждении. После дополнительного концентрирования остаток разбавляли MeOH и ТГФ, сушили, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенное промежуточное соединение в виде светлокоричневого порошка, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=181,1; наблюдаемое: 181,2.

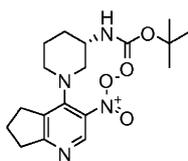
Стадия 6. 4-Хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин



Раствор 3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ола (1,424 г, 7,904 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (11,0 мл) нагревали при 110°C в герметично закрытой колбе под N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток осторожно гасили льдом и нейтрализовали 50% NaOH до pH 7. Полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное промежуточное соединение в виде коричневого твердого вещества (0,82 г, 52%), которое использовали без дополнительной очистки.

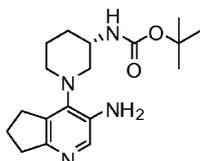
ЖХ/МС рассчит. для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=199,0; наблюдаемое: 199,2.

Стадия 7. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамата (81 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (84 мкл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,46 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде светло-желтого порошка (43 мг, 59%). ЖХ/МС рассчит. для C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=363,2; наблюдаемое: 363,2.

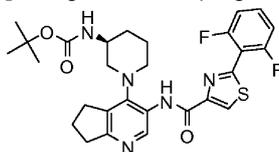
Стадия 8. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь трет-бутил-[(3S)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (43 мг, 0,12 ммоль), порошка железа (10 6 мг, 1,90 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (12 7 мг, 2,37 ммоль) в EtOH (0,69 мл) и воде (0,11 мл) нагревали в герметично закрытой трубке при 80°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и полученный раствор промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде коричнево-оранжевого порошка (51 мг, 100%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=333,2; наблюдаемое: 333,1.

Стадия 9. трет-Бутил-[(3S)-1-[3-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил]карбамат



трет-Бутил-[(3S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат (5,0 мг, 0,015 ммоль) смешивали с 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислотой (Пример 2, стадия 2, 4,4 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (14 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,035 мл) и ДИПЭА (5,8 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (4,1 мг, 49%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=556,2; наблюдаемое: 556,1.

Стадия 10. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

трет-Бутил-[(3S)-1-[3-({2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил]карбамат (4 мг, 0,007 ммоль) растворяли в ДХМ (0,02 мл), а затем добавляли ТФУ (0,03 мл, 0,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали, что давало остаток, который разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18, 30×10 мм, 5 мкм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (1,9 мг, 58%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; наблюдаемое: 456,1.

Пример 14.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



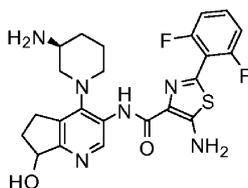
Смесь трет-бутил-[(3S)-1-(3-амино-6,7-дихлор-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (15 мг, 0,045 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (19 мг, 0,054 ммоль), НАТУ (43 мг, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (24 мкл, 0,14 ммоль) в сухом ДМФА (0,11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало интермедиат, который обрабатывали ТФУ (0,070 мл, 0,90 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 1,5% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение в виде белого порошка (7,5 мг, 35%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=471,2; наблюдаемое: 471,1.

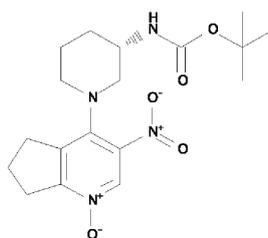
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,24 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,36-7,17 (м, 2H), 3,12-2,96 (м, 3H), 2,91 (т, J=9,8 Гц, 1H), 2,88-2,70 (м, 4H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,86-1,56 (м, 3H), 1,18-1,01 (м, 1H).

Пример 15.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



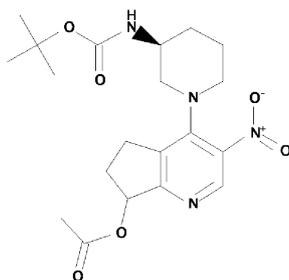
Стадия 1. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3S)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (301 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) при 0°С медленно добавляли mCPBA (198 мг, 0,883 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 67 ч. Смесь обрабатывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 1 М NaOH, а затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (277 мг, 88%) в виде светло-оранжевого порошка, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=379,2; наблюдаемое: 379,2.

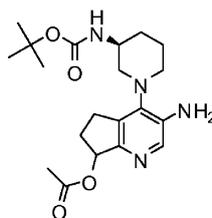
Стадия 2. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь  $\text{As}_2\text{O}$  (0,90 г, 8,8 ммоль) и трет-бутил-[(3S)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (270 мг, 0,714 ммоль) герметично закрывали и нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем давали остыть до комнатной температуры. Избыток  $\text{As}_2\text{O}$  удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, а затем выливали в ледяной водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм  $30 \times 10$  мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого порошка (65 мг, 22%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=421,2$ ; наблюдаемое: 421,3.

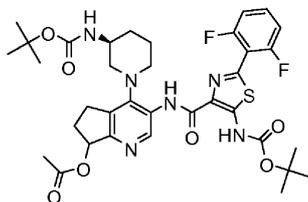
Стадия 3. 3-Амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (64 мг, 0,15 ммоль),  $\text{AsOH}$  (0,90 мл), воды (0,10 мл) и порошка железа (149 мг, 2,66 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (66 мг) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=391,2$ ; наблюдаемое: 391,1.

Стадия 4. 3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



3-Амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (20 мг, 0,051 ммоль), (5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбовую кислоту (Пример 1, стадия 6, 22 мг, 0,062 ммоль),  $\text{NATU}$  (49 мг, 0,13 ммоль), ДМФА (0,12 мл) и ДИПЭА (20 мг, 0,15 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (30 мг, 80%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$

( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=729,3$ ; наблюдаемое: 729,1.

Стадия 5. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-

илацетат (30 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (0,59 мл) смешивали с 1,0 М NaOH (0,30 мл, 0,30 ммоль) и ТГФ (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало интермедиат (19 мг). Данный интермедиат обрабатывали ледяной ТФУ в ДХМ (4,0 М; 1,0 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. Полученную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение в виде двух диастереомеров.

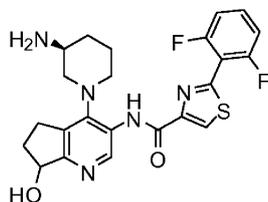
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,786 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое: 487,1.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,875 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое: 487,1.

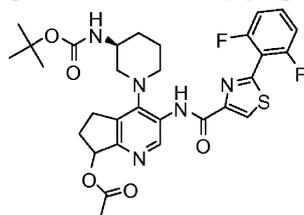
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 16.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. 4-[(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-3-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



3-Амино-4-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (7,0 мг, 0,018 ммоль), 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (5,2 мг, 0,022 ммоль), НАТУ (17 мг, 0,045 ммоль), ДМФА (0,042 мл) и ДИПЭА (7,0 мг, 0,054 ммоль) смешивали вместе и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало чистое промежуточное соединение в виде светло-желтого порошка (3,7 мг, 34%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=614,2; наблюдаемое: 614,1.

Стадия 2. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

4-[(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-3-({[2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (4,0 мг, 0,0065 ммоль) смешивали с MeOH (77 мкл), ТГФ (39 мкл) и 1,0 М NaOH (42 мкл, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный водный раствор разбавляли водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали, что давало интермедиат. Данный интермедиат растворяли в ДХМ (0,066 мл) и ТФУ (0,066 мл, 0,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, нейтрализовали NH<sub>4</sub>OH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

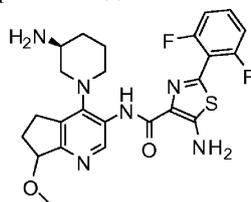
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,685 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,2; наблюдаемое: 471,1.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,797 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=472,2$ . Наблюдаемое: 471,1.

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 17.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-метокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



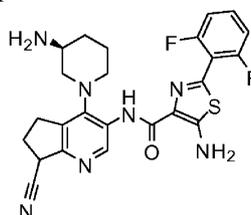
К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (4,0 мг, 0,0058 ммоль) в ТГФ (0,024 мл) добавляли NaH (0,35 мг, 0,014 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли метилиодид (2,1 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и гасили водным раствором  $NH_4Cl$ . Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало интермедиат. Данный интермедиат растворяли в смеси ТФУ (0,0090 мл, 0,12 ммоль) и ДХМ (0,018 мл) и полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре на 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли MeOH и нейтрализовали  $NH_4OH$ . После фильтрования неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды с 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало целевое соединение в виде смеси диастереомеров (1,6 мг, 55%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=501,2$ ; наблюдаемое: 501,1.

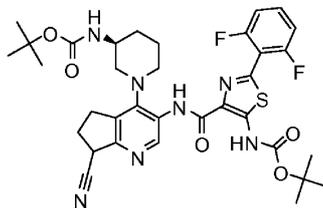
Продукт представляет собой смесь 7R и 7S диастереомеров целевого соединения.

Пример 18.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К смеси трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (12,0 мг, 0,0175 ммоль) и триэтиламина (7,3 мкл, 0,052 ммоль) в ДХМ (0,12 мл) при 0°C добавляли метансульфохлаорид (20,0 мг, 0,175 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный неочищенный мезилат растворяли в ДМФА (48 мкл), добавляли цианид натрия (50 мг, 1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После фильтрования неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало промежуточное соединение в виде смеси двух диастереомеров (5 мг, 40%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{34}H_{40}F_2N_7O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=696,3; наблюдаемое: 696,1.

Стадия 2. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-циано-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-циано-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (5,0 мг, 0,0072 ммоль) в ДХМ (0,009 мл) добавляли ТФУ (0,02 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем упаривали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. После фильтрования неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение (4 мг) в виде смеси двух диастереомеров, которую дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ЖХ (колонка Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2×250 мм, частицы 5 мкм, скорость потока 18 мл/мин, изократическое элюирование 45% EtOH в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде двух отдельных диастереомеров.

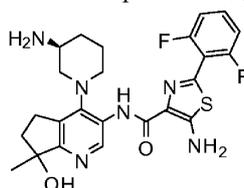
Диастереомер 1. Первый пик (0,5 мг). Время удерживания 1,579 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{24}F_2N_7OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=496,2; наблюдаемое: 496,1.

Диастереомер 2. Второй пик (0,8 мг). Время удерживания 1,617 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{24}F_2N_7OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=496,2; наблюдаемое: 496,1.

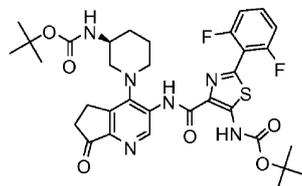
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 19.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



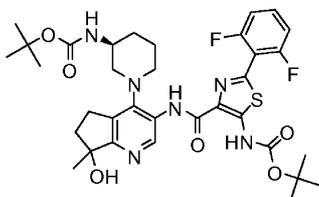
Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (15 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (0,098 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (12 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор нейтрализовали 1 М NaOH, разбавляли MeOH и фильтровали. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде серовато-белого порошка (7,5 мг, 50%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{33}H_{39}F_2N_6O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=685,3; наблюдаемое: 685,1.

Стадия 2. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Бромид метилмагния в ТГФ (3,0 М, 5,8 мкл, 0,018 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (3,0 мг, 0,0044 ммоль) в ТГФ

(0,068 мл), который перемешивали под  $N_2$  и охлаждали на ледяной бане. Реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc, а затем медленно 1 М HCl до pH 7. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{34}H_{43}F_2N_6O_6S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=701,3$ ; наблюдаемое: 701,1.

Стадия 3. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (4,0 мг, 0,0044 ммоль) в ДХМ (0,01 мл) добавляли ТФУ (0,02 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем разбавляли MeOH и нейтрализовали  $NH_4OH$ . После фильтрования неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка Waters SunFire™ C18 5 мкм 30×10 мм, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало целевое соединение в виде соли трис-(трифторацетата) (два диастереомера).

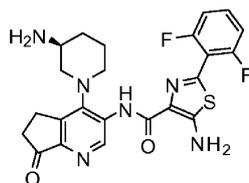
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,282 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=501,2$ ; наблюдаемое: 501,1.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,381 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=501,2$ ; наблюдаемое: 501,1.

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 20.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Раствор трет-бутил-{(3S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (2,0 мг, 0,0029 ммоль) в ДХМ (0,009 мл) обрабатывали ТФУ (0,01 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, а затем разбавляли MeOH и нейтрализовали  $NH_4OH$ . После фильтрования неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало целевое соединение в виде белого порошка (1,3 мг, 92%).

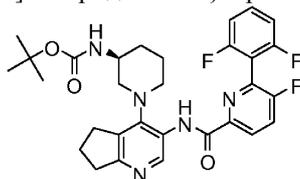
ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{23}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=485,2$ ; наблюдаемое: 485,1.

Пример 21.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



трет-Бутил-[(3S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат (5,0 мг, 0,015 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (4,6 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (14 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,035 мл) и ДИПЭА (5,8 мг, 0,045 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, концентрировали при пони-

женном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 30×10 мм 5 мкм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (4,1 мг, 48%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=568,3; наблюдаемое: 568,1.

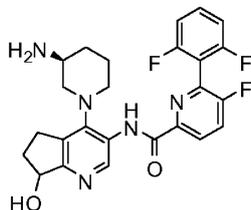
Стадия 2. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Раствор трет-бутил-{(3S)-1-[3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (4,0 мг, 0,0070 ммоль) в ДХМ (0,02 мл) обрабатывали ТФУ (0,03 мл, 0,4 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали, что давало остаток, который разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. После фильтрования неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (2,2 мг, 67%).

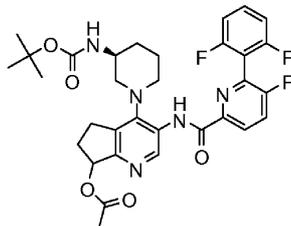
ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=468,2; наблюдаемое: 468,1.

Пример 22.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



3-Амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (6,0 мг, 0,015 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (4,7 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (15,0 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,036 мл) и ДИПЭА (6,0 мг, 0,046 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 30×10 мм 5 мкм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (4,0 мг, 42%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=626,3; наблюдаемое: 626,1.

Стадия 2. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (4,0 мг, 0,0064 ммоль) смешивали с MeOH (76 мкл), ТГФ (38 мкл) и 1,0 М NaOH (42 мкл, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Водный слой разбавляли водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало интермедиат, который обрабатывали ДХМ (0,065 мл) и ТФУ (0,065 мл, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH и нейтрализовали небольшим количеством NH<sub>4</sub>OH. Полученную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 2,138 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{25}F_3N_5O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=484,2$ ; наблюдаемое: 484,0.

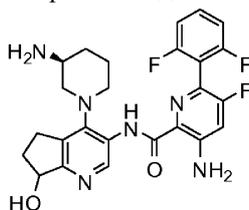
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 2,219 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{25}F_3N_5O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=484,2$ . Наблюдаемое: 484,0.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3CN$ ):  $\delta$ , м.д., 10,80 (ш.с, 2H), 9,52 (с, 1H), 8,39 (дл,  $J=8,0, 4,0$  Гц, 1H), 7,93 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,53 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 0,95 (м, 1H).

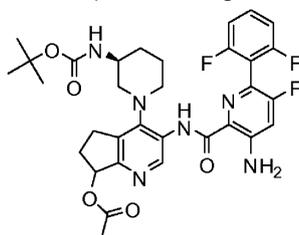
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 23.

3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 3-({[3-Амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



3-Амино-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (6,0 мг, 0,015 ммоль), 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (4,9 мг, 0,018 ммоль), НАТУ (15 мг, 0,038 ммоль), ДМФА (0,036 мл) и ДИПЭА (6,0 мг, 0,046 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (4 мг, 41%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{32}H_{36}F_3N_6O_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=641,3$ ; наблюдаемое: 641,0.

Стадия 2. 3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

3-({[3-Амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (4,0 мг, 0,0062 ммоль) смешивали с MeOH (74 мкл), ТГФ (37 мкл) и 1,0 М NaOH (41 мкл, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Водный слой разбавляли водным раствором  $NH_4Cl$ , затем дважды экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало интермедиат, который обрабатывали ДХМ (0,064 мл) и ТФУ (0,064 мл, 0,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH и нейтрализовали  $NH_4OH$ . Полученную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), что давало два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,703 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=499,2$ . Наблюдаемое: 499,0.

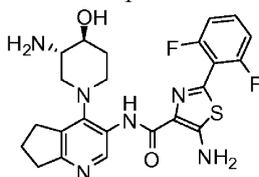
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,947 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=499,2$ . Наблюдаемое: 499,0.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ , м.д., 10,58 (ш.с, 2H), 9,37 (с, 1H), 7,56 (т,  $J=8,0$  1H), 7,52 (ш.с, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,22 (м, 2H), 0,79 (м, 1H).

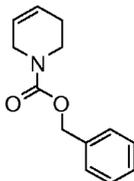
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 24.

5-Амино-N-{4-[3,4-транс-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 1)



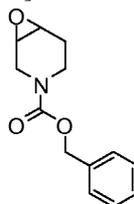
Стадия 1. Бензил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат



1,2,3,6-Тетрагидропиперидин (4,90 г, 58,9 ммоль), ДХМ (40 мл), N-(бензилоксикарбонил-окси)сукцинимид (15,2 г, 61,0 ммоль) и триэтиламин (10,0 мл, 71,7 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана (0-40%), что давало промежуточное соединение в виде прозрачного масла.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_{16}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=218,1; наблюдаемое: 218,0.

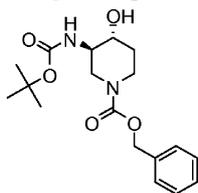
Стадия 2. Бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



К раствору бензил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (12,50 г, 57,5 ммоль) в ДХМ (80 мл), который охлаждали на ледяной бане, медленно при перемешивании добавляли mCPBA (14,6 г, 63,3 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили водным раствором  $Na_2CO_3$  и органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_{16}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=234,1; наблюдаемое: 234,0.

Стадия 3. Бензил-(3R,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и бензил-(3S,4S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (13,4 г, 57,4 ммоль), 14,8 М водный раствор  $NH_4OH$  (200 мл, 2,9 моль) и EtOH (200 мл) смешивали вместе в герметично закрытой колбе и нагревали при 70°C в течение 5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (80 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (12,5 г, 57,4 ммоль) и триэтиламин (8,0 мл, 57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана (0-80%), что давало промежуточное соединение, которое подвергали хиральному ЖХ/МС разделению (колонок Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2×250 мм, частицы 5 мкм, скорость потока 18 мл/мин, изократическое элюирование 45% EtOH в смеси изомеров гексана), чтобы получить два энантиомера.

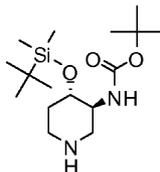
Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат - Энантиомер 1. Для первого пика время удерживания 7,163 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=373,2; наблюдаемое: 373,1. (Предположительно приписывают 3S,4S-конфигурацию).

Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат - Энантиомер 2. Для второго пика время удерживания 9,247 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup>:

$m/z=373,2$ ; наблюдаемое: 373,1. (Предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=373,2$ ; наблюдаемое: 373,1.

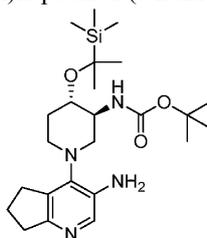
Стадия 4. трет-Бутил-(3,4-транс-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 1)



Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Энантиомер 1), полученный хиральным разделением (стадия 3, пик 1) смешивали с 1H-имидазолом (0,11 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,017 г, 0,14 ммоль), ДХМ (15 мл) и трет-бутилдиметилсилилхлоридом (0,24 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После вакуумного фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя EtOAc в смеси изомеров гексана (0-30%), что давало интермедиат (0,50 г). Данный интермедиат растворяли в EtOAc (5 мл) и MeOH (5 мл), добавляли Pd (10%) на угле (0,10 г) и реакционную смесь гидрировали при давлении 25 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч. После вакуумного фильтрования фильтрат концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=331,2$ ; наблюдаемое: 331,3. Продукту предположительно приписывают 3S,4S-конфигурацию.

Стадия 5. трет-Бутил-(1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3,4-транс-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 1)



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3,4-транс-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-3-ил)карбамата (80 мг, 0,24 ммоль) (Энантиомер 1) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде светло-желтого порошка (81 мг). Данный интермедиат растворяли в AcOH (0,90 мл) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали водным раствором  $NaHCO_3$ . Органический экстракт сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{43}N_4O_3Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=463,3$ ; наблюдаемое: 463,1.

Продукту предположительно приписывают 3S,4S-конфигурацию.

Стадия 6. 5-Амино-N-{{4-[(3,4-транс-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 1).

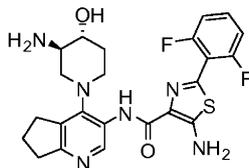
Смесь, содержащую трет-бутил-(1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3,4-транс-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 1) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), NATU (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaOH. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (8 мг). Данный интермедиат обрабатывали HCl в диоксане (4,0 M; 2,5 мл, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали водным раствором  $NH_4OH$  и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $NH_4OH$ ), чтобы получить целевое соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=487,2$ ; наблюдаемое: 487,1.

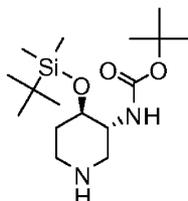
Продукту предположительно приписывают 3S,4S-конфигурацию.

Пример 25.

5-Амино-N-{4-[3,4-транс-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2)



Стадия 1. трет-Бутил-(3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 2)

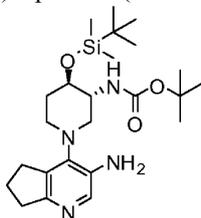


Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Энантиомер 2), полученный хиральным разделением (Пример 24, стадия 3, пик 2), смешивали с 1Н-имидазолом (0,11 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,017 г, 0,14 ммоль), ДХМ (15 мл) и трет-бутилдиметилсилилхлоридом (0,24 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем фильтровали, используя вакуумное фильтрование, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана (0-30%), что давало интермедиат (0,55 г). Данный интермедиат растворяли в смеси EtOAc (5 мл) и MeOH (5 мл), добавляли Pd (10%) на угле (0,10 г) и реакционную смесь гидрировали при давлении 25 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали с использованием вакуумного фильтрования через диатомовую землю, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=331,2; наблюдаемое: 331,3.

Продукту предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию.

Стадия 2. трет-Бутил-(1-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 2)



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пиперидин-3-ил)карбамата (Энантиомер 2) (80 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде светло-желтого порошка (69,8 мг). Данный интермедиат растворяли в AcOH (0,90 мл) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{43}N_4O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=463,3; наблюдаемое: 463,1.

Продукту предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию.

Стадия 3. 5-Амино-N-{4-[(3,4-транс-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2).

Смесь, содержащую трет-бутил-(1-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3,4-транс-4-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 2) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), НАТУ (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaOH. Органический экстракт концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси

изомеров гексана), что давало интермедиат (8 мг), который обрабатывали HCl в диоксане (4,0 М; 2,5 мл, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали водным раствором NH<sub>4</sub>OH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение.

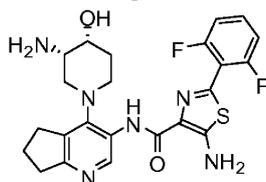
ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое: 487,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,22 (с, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,54-7,44 (м, 1H), 7,22 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,61 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,18-3,07 (м, 1H), 3,02 (м, 3H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,70-1,57 (м, 1H).

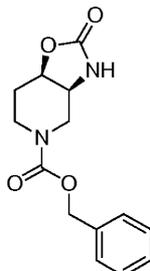
Продукту предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию.

Пример 26.

5-Амино-N-{4-[3,4-цис-3-амино-4-гидроксиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 1)



Стадия 1. Бензил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (Энантиомер 1)

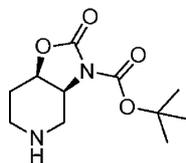


Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат (Энантиомер 1) (0,50 г, 1,4 ммоль), полученный хиральным разделением (Пример 24, стадия 3, пик 1), смешивали с ДХМ (12 мл), триэтиламино (0,30 мл, 2,1 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,21 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем гасили водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало промежуточный мезилат. Затем мезилат смешивали с пиридином (10 мл) и нагревали при 120°C в течение 2 ч. После концентрирования под вакуумом полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=277,1; наблюдаемое: 277,1.

Продукту предположительно приписывают 3aS,7aR-конфигурацию.

Стадия 2. трет-Бутил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 1)

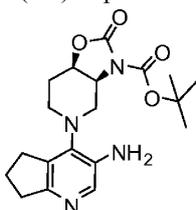


Бензил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (Энантиомер 1) (0,35 г, 1,3 ммоль) растворяли в ДХМ (6,0 мл), затем добавляли триэтиламин (0,50 мл, 3,6 ммоль), ДМАП (0,016 г, 0,13 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,31 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат. Данный интермедиат смешивали с EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) и смесью Pd (10%) на угле (0,20 г). Полученную смесь гидрировали при давлении 25 фунтов/кв. дюйм в течение 1 ч. Катализатор удаляли, используя вакуумное фильтрование. Прозрачный фильтрат концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=243,1; наблюдаемое: 243,1.

Продукту предположительно приписывают 3aS,7aR-конфигурацию.

Стадия 3. трет-Бутил-3,7-цис-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2Н)-карбоксилат (Энантиомер 1)



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2Н)-карбоксилата (58 мг, 0,24 ммоль) (Энантиомер 1) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде желтого порошка (31 мг). Интермедиат растворяли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=375,2; наблюдаемое: 375,1.

Продукту предположительно приписывают 3aS,7aR-конфигурацию.

Стадия 4. 5-Амино-N-{4-[3,4-цис-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 1).

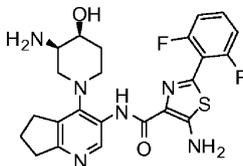
Смесь, содержащую трет-бутил-3,7-цис-5-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2Н)-карбоксилат (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль), NATU (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaOH. Объединенный органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (7 мг). Данный интермедиат растворяли в MeOH (0,38 мл) и добавляли карбонат цезия (0,050 г, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали, нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТФУ (0,50 мл, 6,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали водным раствором NH<sub>4</sub>OH. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое: 487,1.

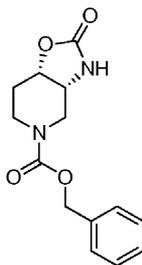
Продукту предположительно приписывают 3S,4R-конфигурацию.

Пример 27.

5-Амино-N-{4-[3,4-цис-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2)



Стадия 1. Бензил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (Энантиомер 2)

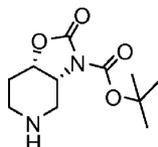


Бензил-3,4-транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,4 ммоль) (Энантиомер 2), полученный хиральным разделением (Пример 24, стадия 3, пик 2), смешива-

ли с ДХМ (12 мл), триэтиламин (0,30 мл, 2,1 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,21 г, 1,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточный мезилат. Затем мезилат смешивали с пиридином (10 мл, 100 ммоль) и нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 50-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=211,1$ ; наблюдаемое: 277,1. Продукту предположительно приписывают 3aR,7aS-конфигурацию.

Стадия 2. трет-Бутил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 2)

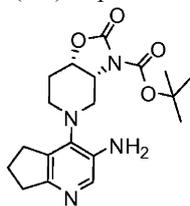


Смесь, содержащую бензил-3,1-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (0,32 г, 1,2 ммоль) (Энантиомер 2), ДХМ (10 мл), триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль), ДМАП (0,014 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,28 г, 1,3 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-80%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат. Данный интермедиат смешивали с  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и  $\text{MeOH}$  (10 мл) и  $\text{Pd}$  (10%) на угле (0,20 г). Полученную смесь гидрировали при давлении 25 фунтов/кв. дюйм в течение 1 ч. Катализатор удаляли, используя вакуумное фильтрование. Прозрачный фильтрат концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=243,1$ ; наблюдаемое: 243,1.

Продукту предположительно приписывают 3aR,7aS-конфигурацию.

Стадия 3. трет-Бутил-3,7-цис-5-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 2)



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-3,1-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата (58 мг, 0,24 ммоль) (Энантиомер 2) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл) перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-80%  $\text{EtOAc}$ /смесь изомеров гексана), что давало интермедиат в виде светло-желтого порошка. Данный интермедиат растворяли в  $\text{AcOH}$  (0,90 мл, 16 ммоль) и воде (0,10 мл) и добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  и нейтрализовали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=375,2$ ; наблюдаемое: 375,1.

Продукту предположительно приписывают 3aR,7aS-конфигурацию.

Стадия 4. 5-Амино-N-{4-[(3,4-цис-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2).

Смесь, содержащую трет-бутил-3,7-цис-5-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 2) (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль),  $\text{NATU}$  (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали водным раствором  $\text{NaOH}$ . Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (7 мг). Данный интермедиат растворяли в  $\text{MeOH}$  (0,38 мл) и добавляли карбонат цезия (0,050 г, 0,15 ммоль). Полученную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток рас-

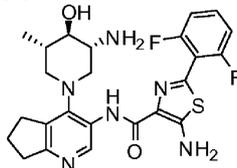
творяли в ТФУ (0,50 мл, 6,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали водным раствором NH<sub>4</sub>OH, а затем очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое: 487,1.

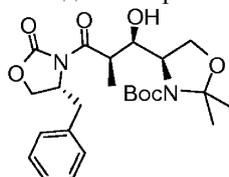
Продукту предположительно приписывают 3S,4R-конфигурацию.

Пример 28.

5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



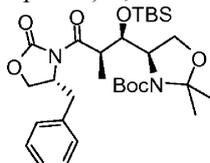
Стадия 1. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-гидрокси-2-метил-3-оксопропил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат



К раствору (R)-3-(1-оксопропил)-4-бензил-2-оксазолидинона (Aldrich, 2,0 г, 8,6 ммоль) в ДХМ (60 мл) при -40°C добавляли раствор TiCl<sub>4</sub> в ДХМ (1,0 М, 10,0 мл, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при -40°C в течение 10 мин, затем добавляли ДИПЭА (3,7 мл, 21 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 20 мин. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-(4H)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (Aldrich, 2,0 г, 8,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что дало промежуточное соединение в виде основного продукта (5:2) с выходом 87% (3,44 г).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=485,2; наблюдаемое 485,1.

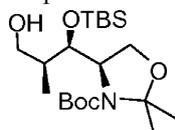
Стадия 2. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-метил-3-оксопропил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат



К раствору трет-бутил-{4R}-4-[(1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-гидрокси-2-метил-3-оксопропил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (2,0 г, 4,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -40°C добавляли 2,6-лутидин (0,90 мл, 7,8 ммоль), а затем трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (1,4 мл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> и хлорида натрия, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (2,2 г, 88%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z=577,3; наблюдаемое 577,3.

Стадия 3. трет-Бутил-(4R)-4-[(1R,2S)-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-гидрокси-2-метилпропил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат

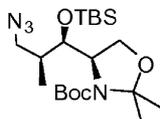


LiBH<sub>4</sub> (0,25 г, 11 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-(4R)-4-[(1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-метил-3-оксопропил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (2,2 г, 3,8 ммоль) и EtOH (0,67 мл, 11 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -30°C. Смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли эфиром

и добавляли 1н. NaOH. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (1,2 г, 78%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>Si (M+H-Boc)<sup>+</sup>: m/z=304,2; наблюдаемое 304,2.

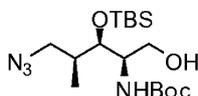
Стадия 4. трет-Бутил-(4R)-4-((1R,2S)-3-азидо-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-метилпропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат



К смеси трет-бутил-(4R)-4-((1R,2S)-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-3-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,2 г, 3,0 ммоль), DIAD (1,2 мл, 5,9 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (1,6 г, 5,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли дифенилфосфорилиазид (1,3 мл, 5,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (1,09 г, 86%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H-Boc)<sup>+</sup>: m/z=329,2; наблюдаемое 329,2.

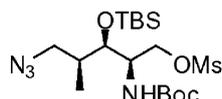
Стадия 5. трет-Бутил-[(1R,2R,3S)-4-азидо-2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]карбамат



К раствору трет-бутил-(4R)-4-((1R,2S)-3-азидо-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-метилпропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,09 г, 2,6 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (1,3 г, 5,2 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (25 мл) и добавляли ДИПЭА (0,67 мл, 3,8 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (0,67 г, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (0,56 г, 56%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>12</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H-Boc)<sup>+</sup>: m/z=289,2; наблюдаемое 289,2.

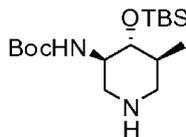
Стадия 6. (2R,3R,4S)-5-Азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-4-метилпентил-метансульфонат



К раствору трет-бутил-[(1R,2R,3S)-4-азидо-2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]карбамата (0,56 г, 1,4 ммоль) в пиридине (7,3 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль), а затем ДМАП (0,04 г, 0,3 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> и хлорида натрия, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (0,59 г, 88%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>13</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SSi (M+H-Boc)<sup>+</sup>: m/z=367,2; наблюдаемое 367,2.

Стадия 7. трет-Бутил-((3R,4R,5S)-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат



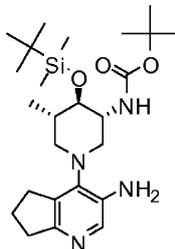
Раствор (2R,3R,4S)-5-азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-4-метилпентил-метансульфоната (0,59 г, 1,3 ммоль) в MeOH (10 мл) освобождали от кислорода с помощью N<sub>2</sub> в течение 20 мин. Добавляли ДИПЭА (0,55 мл, 3,2 ммоль), а затем Pd (10 мас.%) на угле (0,1 г, 0,1 ммоль). Смесь гидрировали при 1 атм. в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, чтобы получить промежуточное соединение (0,43 г, 98%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>17</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z=345,3; наблюдаемое 345,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 4,35 (ш.с, 1H), 3,32 (дт, J=13,1, 6,3 Гц, 1H), 3,25 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,04 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J=13,1, 4,1, 1,5 Гц, 1H), 2,33 (дд, J=12,6, 10,5 Гц, 1H), 2,24 (дд, J=13,1,

10,9 Гц, 1H), 1,76 (ш.с, 1H), 1,55 (тдд, J=8,9, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,92 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,07 (д, J=10,3 Гц, 6H).

Стадия 8. трет-Бутил-((3R,4R,5S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (40 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (83 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде желтого порошка (43 мг). Данный интермедиат растворяли в EtOH (1,0 мл) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (54 мг, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc и ДХМ. После вакуумного фильтрования прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z=477,3; наблюдаемое: 477,1.

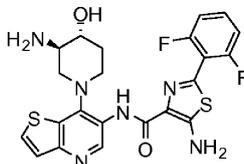
Стадия 9. 5-Амино-N-{{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь, содержащую трет-бутил-((3R,4R,5S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат (0,020 г, 0,042 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,046 ммоль), НАТУ (0,064 г, 0,17 ммоль), ДМФА (0,29 мл) и ДИПЭА (0,022 г, 0,17 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали раствором NaOH. Объединенный органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (8 мг). Данный интермедиат обрабатывали HCl в диоксане (4,0 M; 4,8 мл, 19 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали раствором NH<sub>4</sub>OH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение.

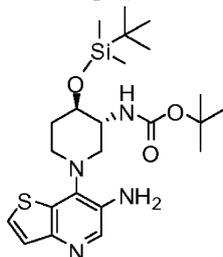
ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=501,2; наблюдаемое: 501,1.

Пример 29.

5-Амино-N-{{7-[3,4-транс-3-амино-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2)



Стадия 1. трет-Бутил-(1-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-3,4-транс-4-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 2)



Смесь 7-хлор-6-нитротииено[3,2-b]пиридина (Пример 5, стадия 2, 43 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-((3R,4R)-4-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}пиперидин-3-ил)карбамата (Энантиомер 2) (Пример 25, стадия 1, 80 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл)

перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 20-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде светло-желтого порошка. Данный интермедиат растворяли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчет для C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z=479,2; наблюдаемое: 479,1.

Продукту предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию.

Стадия 2. 5-Амино-N-{7-[(3,4-транс-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)тиено[3,2-b]пиридин-6-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2)

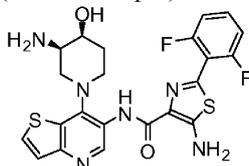
Смесь, содержащую трет-бутил-((3R,4R)-1-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]пиперидин-3-ил)карбамат (Энантиомер 2) (0,010 г, 0,022 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,0085 г, 0,024 ммоль), NATU (0,033 г, 0,086 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,011 г, 0,088 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaOH. Объединенный органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (8 мг). Данный интермедиат обрабатывали HCl в диоксане (4,0 M; 2,5 мл, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали водным раствором NH<sub>4</sub>OH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение.

ЖХ/МС расчет для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=503,1; наблюдаемое: 503,1.

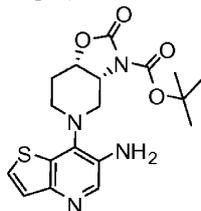
Предположительно приписывают 3R,4R-конфигурацию.

Пример 30.

5-Амино-N-{7-[3,4-цис-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2)



Стадия 1. трет-Бутил-3,7-цис-5-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 2)



Смесь 7-хлор-6-нитротииено[3,2-b]пиридина (43,2 мг, 0,201 ммоль), трет-бутил-3,7-цис-2-оксогексагидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата (Энантиомер 2) (Пример 27, стадия 2, 58 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в изопропиловом спирте (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат в виде светло-желтого порошка (81 мг). Данный интермедиат растворяли в AcOH (0,90 мл, 16 ммоль) и воде (0,10 мл). Добавляли порошок железа (51 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc, затем нейтрализовали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС расчет для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=391,1; наблюдаемое: 391,1.

Продукту предположительно приписывают 3aR,7aS-конфигурацию.

Стадия 2. 5-Амино-N-{7-[(3R,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил]тиено[3,2-b]пиридин-6-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Энантиомер 2).

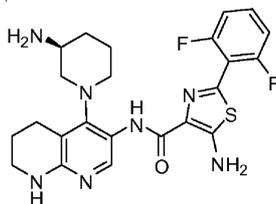
Смесь, содержащую трет-бутил-(3aR,7aS)-5-(6-аминотиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-2-оксогексагидро-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-3(2H)-карбоксилат (Энантиомер 2) (0,010 г, 0,027 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,029 ммоль), НАТУ (0,041 г, 0,11 ммоль), ДМФА (0,15 мл) и ДИПЭА (0,014 г, 0,11 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaOH. Объединенный органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало интермедиат (8 мг). Данный интермедиат растворяли в MeOH (0,38 мл) и добавляли карбонат цезия (0,050 г, 0,15 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТФУ (0,50 мл, 6,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали раствором NH<sub>4</sub>OH, а затем очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение.

ЖХ/МС расчет. для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=503,1; наблюдаемое: 503,1.

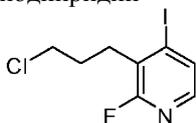
Продукту предположительно приписывают 3R,4S-конфигурацию.

Пример 31.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



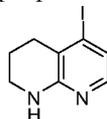
Стадия 1. 3-(3-Хлорпропил)-2-фтор-4-йодпиридин



Диизопропиламид лития в ТГФ (2,0 М; 12 мл, 24 ммоль) добавляли к смеси 2-фтор-3-йодпиридина (Alfa Aesar, 5,0 г, 22 ммоль) и ТГФ (50 мл) при -78°C. Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор 1-хлор-3-йодпропана (5,0 г, 24 ммоль) в 15 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 0-50% EtOAc/смесь изомеров гексана, что давало промежуточное соединение (6,2 г, 92%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClFIN (M+H)<sup>+</sup>: m/z=299,9; наблюдаемое: 300,1.

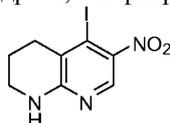
Стадия 2. 5-Йод-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин



Смесь 3-(3-хлорпропил)-2-фтор-4-йодпиридина (5,0 г, 17 ммоль), NH<sub>4</sub>OH (100 мл, 800 ммоль), ацетата аммония (18 г, 230 ммоль), йодида калия (5,5 г, 33 ммоль), карбоната калия (12 г, 87 ммоль) и ДМФА (26 мл) нагревали при 60°C в течение 8 ч. Смеси давали остыть и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение (3,0 г, выход 69%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=261,0; наблюдаемое: 261,1.

Стадия 3. 5-Йод-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин

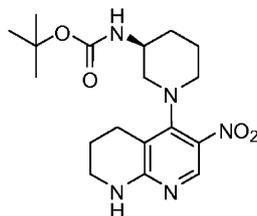


Дымящую азотную кислоту (0,5 мл, 10 ммоль) добавляли к смеси 5-йод-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-

нафтиридина (1,0 г, 3,8 ммоль) в серной кислоте (10 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду и нейтрализовали 3 М водным раствором NaOH. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили, что давало промежуточное соединение (0,50 г, 43%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_8H_9IN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=306,0; наблюдаемое: 306,1.

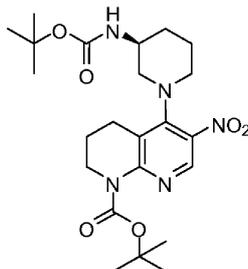
Стадия 4. трет-Бутил-[(3S)-1-(3-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 5-йод-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридина (0,50 г, 1,6 ммоль), трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамата (0,39 г, 2,0 ммоль), ДИПЭА (0,64 г, 5,0 ммоль) и 1-бутанола (6 мл) нагревали при 140°C в течение 14 ч, затем смеси давали остыть. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем осадок растворяли в EtOAc и промывали водным раствором  $Na_2CO_3$ . Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение (0,55 г, 89%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{28}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=378,2; наблюдаемое: 378,1.

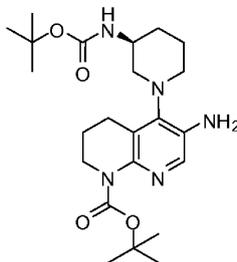
Стадия 5. трет-Бутил-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-6-нитро-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил-[(3S)-1-(3-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,55 г, 1,4 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonата (0,35 г, 1,6 ммоль), ДМАП (0,18 г, 1,4 ммоль) и MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало 0,60 г (86%) промежуточного соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{36}N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=478,3; наблюдаемое: 478,1.

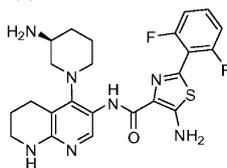
Стадия 6. трет-Бутил-6-амино-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат



Порошок железа (0,26 г, 4,6 ммоль) добавляли к смеси, содержащей трет-бутил-5-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-6-нитро-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,60 г, 1,2 ммоль), AcOH (9 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (0,51 г, 90%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{38}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=448,3; наблюдаемое: 448,1.

Стадия 7. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-5,6,1,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



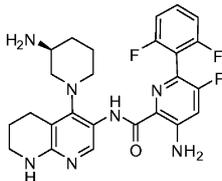
Смесь, содержащую трет-бутил-6-амино-5-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,049 г, 0,11 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,039 г, 0,11 ммоль) и НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль) в ДМФА (2 мл) и ДИПЭА (0,021 г, 0,16 ммоль), перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало Вос-защищенный интермедиат, ЖХ/МС (M+1): 786,1. Интермедиат обрабатывали 50% ТФУ в ДХМ (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (5 мг, 10%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=486,2; наблюдаемое: 486,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ, м.д., 9,24 (с, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,56 (м, 3H), 7,28 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (ш.с, 1H), 3,35-3,65 (м, 5H), 3,20 (м, 4H), 2,70 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,78 (м, 3H), 1,42 (м, 1H).

Пример 32.

3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид



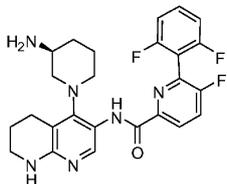
Смесь, содержащую трет-бутил-6-амино-5-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,030 г, 0,067 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоновую кислоту (0,022 г, 0,060 ммоль), НАТУ (0,04 г, 0,1 ммоль), ДМФА (2 мл) и ДИПЭА (0,021 г, 0,16 ммоль), перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало Вос-защищенный интермедиат, ЖХ/МС (M+H): 798,1. Интермедиат обрабатывали 50% ТФУ в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (4 мг, 13%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; наблюдаемое: 498,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ, м.д., 10,31 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,35 (ш.с, 2H), 7,20 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 0,80 (м, 1H).

Пример 33.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид



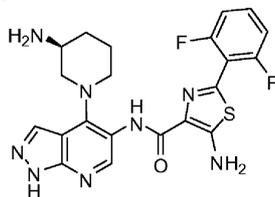
Смесь, содержащую трет-бутил-6-амино-5-((3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (0,049 г, 0,11 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоновую кислоту (0,028 г, 0,11 ммоль), НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль), ДИПЭА (0,021 г, 0,16 ммоль) и ДМФА (2 мл), перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало Вос-защищенный интермедиат, ЖХ/МС (M+H): 782,1. Интермедиат обрабатывали 50% ТФУ в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (5 мг, 10%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=483,2; наблюдаемое: 483,1.

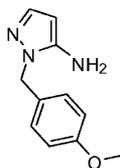
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ, м.д., 10,23 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,23 (т, J=9,0 Гц, 1H), 8,06 (ш.с, 4H), 7,70 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,90-3,10 (м, 4H), 2,67 (м, 2H), 1,77 (м, 3H), 1,54 (м, 2H), 1,29 (м, 1H).

Пример 34.

5-Амино-N-{{4-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил}}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



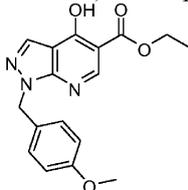
Стадия 1. 1-(4-Метоксибензил)-1H-пиразол-5-амин



Гидразин (10 мл, 320 ммоль) добавляли в течение 10 мин при сильном перемешивании к раствору 2-пропеннитрила (22,3 мл, 339 ммоль) в EtOH (100 мл), который охлаждали на ледяной бане до температуры ниже 20°C. После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 4-метоксибензальдегид (41,1 мл, 338 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в изопропиловом спирте (100 мл). Добавляли NaOH (7 г, 200 ммоль) и полученную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой затем дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали 1 М HCl. Слои, содержащие HCl, объединяли и устанавливали pH 14, используя NaOH. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ. Слои ДХМ сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 21 г промежуточного соединения (30%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=204,1; наблюдаемое: 204,2.

Стадия 2. Этил-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат

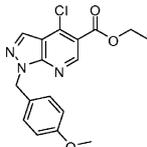


Смесь 1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-5-амин (3 г, 10 ммоль) и диэтилового эфира (этоксиметил)пропандиовой кислоты (3,8 г, 18 ммоль) нагревали при 120°C в течение 1,5 ч, затем смеси давали остыть. После охлаждения смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью оборудования CombiFlash®, элюируя 0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало интермедиат, ЖХ/МС (M+H): 374,1. Данный интермедиат растворяли в дифениловом эфире (5 мл). Полученный раствор нагревали при 240°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч 20 мин. После охлаждения раздробленное твердое вещество отфильтровывали и промывали гексаном (смесь изомеров), чтобы получить 4,0 г (80%)

промежуточного соединения.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{18}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=328,1; наблюдаемое: 328,1.

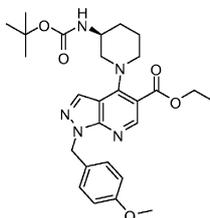
Стадия 3. Этил-4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



К раствору этил-1-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (4,0 г, 13 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (9,8 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (2,4 мл, 26 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения наиболее летучие соединения удаляли под вакуумом, а остаток разбавляли EtOAc и промывали водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 10-60% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение (3,9 г, 95%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{17}ClN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=346,1; наблюдаемое: 346,1.

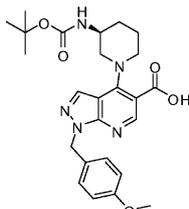
Стадия 4. Этил-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



Смесь этил-4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (1,5 г, 4,3 ммоль), трет-бутил-(3S)-пиперидин-3-илкарбамата (1,0 г, 5,0 ммоль) и ДИПЭА (0,84 г, 6,5 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) нагревали при 140°C в течение 14 ч, затем давали остыть. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли EtOAc и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический экстракт промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение (1,9 г, 86%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{27}H_{36}N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,3; наблюдаемое: 510,2.

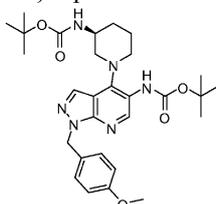
Стадия 5. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору этил-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (1,9 г, 3,7 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли воду (5 мл) и гидроксид лития (1,5 г, 63 ммоль). Смесь нагревали при 50°C при перемешивании в течение 2 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали 2н. HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (1,6 г, 89%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{25}H_{32}N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; наблюдаемое: 482,1.

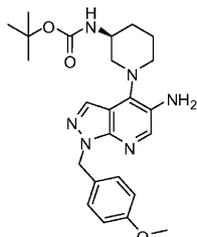
Стадия 6. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Смесь 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,1 ммоль), дифенилфосфорилиазида (0,58 мл, 2,7 ммоль) и ДИПЭА (0,72 мл, 4,2 ммоль) в трет-бутиловом спирте (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ, промывали 1 М водным раствором NaOH и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 0-50% EtOAc/смесь изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде коричневого масла (0,50 г, 44%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=553,3; наблюдаемое: 553,2.

Стадия 7. трет-Бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил} карбамат



Смесь трет-бутил-{(3S)-1-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил} карбамата (0,50 г, 0,90 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М; 10 мл, 40 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,20 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл) и триэтиламин (0,37 г, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и полученный раствор промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором хлорида натрия. Затем органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало 0,30 г (73%) промежуточного соединения.

ЖХ/МС расчет. для C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=453,3; наблюдаемое: 453,1.

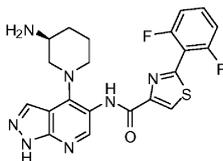
Стадия 8. 5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь, содержащую трет-бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил} карбамат (0,050 г, 0,11 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,043 г, 0,12 ммоль), НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль), ДИПЭА (0,021 г, 0,16 ммоль) и ДМФА (2 мл), перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем давали остыть. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и полученный раствор промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало Вос-защищенный интермедиат (15 мг), ЖХ/МС (M+H): 791,1. Интермедиат обрабатывали 50% ТФУ в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить целевое соединение (5 мг, 10%).

ЖХ/МС расчет. для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=471,1; наблюдаемое: 471,1.

Пример 35.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Смесь, содержащую трет-бутил-{(3S)-1-[5-амино-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил} карбамат (0,050 г, 0,11 ммоль), 2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (0,029 г, 0,12 ммоль), НАТУ (0,063 г, 0,16 ммоль), ДИПЭА (0,021 г, 0,16 ммоль) и ДМФА (2 мл), перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и полученный раствор промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили

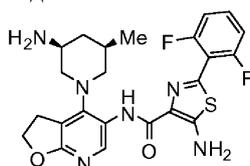
над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% ТФУ), что давало Восзащищенный интермедиат (10 мг), ЖХ/МС (M+H): 676,1. Интермедиат обрабатывали ТФУ (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм 30×10 мм OBD™, скорость потока 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), чтобы получить целевое соединение (4 мг, 10%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,1; наблюдаемое: 456,1.

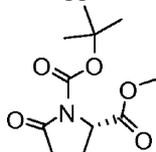
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ, м.д., 8,67 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 3,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,00 (т, J=9,3 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 1,76 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,14 (м, 1H).

Пример 36.

5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



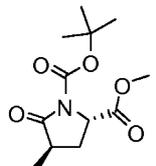
Стадия 1. 1-трет-Бутил-2-метил-(2S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат



Тионилхлорид (5,6 мл, 77 ммоль) по каплям добавляли в течение 10 мин к раствору (2S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (Aldrich, 5,0 г, 39 ммоль) в MeOH (30,0 мл) при 0°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в EtOAc (25 мл). После медленного добавления триэтиламина (5,4 мл, 39 ммоль) смесь фильтровали. К фильтрату добавляли ДМАП (0,48 г, 3,9 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (8,4 г, 39 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 1н. HCl (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенными водными растворами  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и хлорида натрия (50 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (8,08 г, 86%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=266,1; наблюдаемое 266,1.

Стадия 2. 1-трет-Бутил-2-метил-(2S,4R)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат

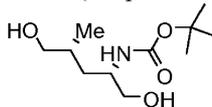


Это соединение получено, как описано в Gu et al., Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3203-3205. Гексаметилдизилазид лития в ТГФ (1,0 М; 8,47 мл, 8,47 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин к раствору 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,0 г, 8,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем по каплям в течение 10 мин добавляли метилиодид (1,30 мл, 20,9 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 2 ч реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 14 ч. Реакцию затем гасили добавлением AcOH (1,00 мл, 17,6 ммоль) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (0,47 г, 22%).

ЖХ/МС расчет. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=280,1; наблюдаемое 280,1.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) δ м.д.: 4,57 (1H, дд, J=1,6 и 9,6 Гц), 3,77 (3H, с), 2,68 (1H, м), 2,27. (1H, м), 1,93 (1H, м), 1,49 (9H, с), 1,21 (3H, д, J=6,8 Гц).

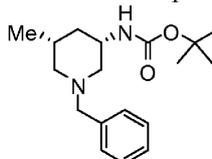
## Стадия 3. трет-Бутил-[(1S,3R)-4-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]карбамат



К раствору 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-метил-5-оксипириролин-1,2-дикарбоксилата (0,47 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,207 г, 5,48 ммоль), а затем  $\text{EtOH}$  (1,0 мл). После перемешивания при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывали водой (25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), после чего сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт (0,39 г, 92%) использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=234,2$ ; не наблюдалось ионизации.

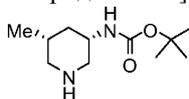
## Стадия 4. трет-Бутил [(3S,5R)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(1S,3R)-4-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]карбамата (0,39 г, 1,7 ммоль) в ДХМ (7,5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли триэтиламин (0,932 мл, 6,69 ммоль). Затем к полученному раствору по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,388 мл, 5,01 ммоль). После перемешивания при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли бензиламин (3,65 мл, 33,4 ммоль) и смесь перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл), промывали 10% водным раствором  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,34 г, 67%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=305,2$ ; наблюдаемое 305,2.

## Стадия 5. трет-Бутил-[(3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамат

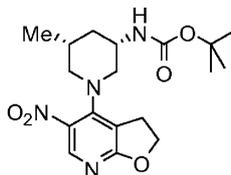


К раствору трет-бутил [(3S,5R)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (0,34 г, 1,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15,0 мл) добавляли  $\text{Pd}$  (10 мас.%) на угле (120 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали  $\text{MeOH}$ ), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (0,21 г, 88%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=215,2$ ; наблюдаемое 215,2.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м.д.: 4,33 (1H, м), 3,46 (1H, м), 3,25 (1H, м), 2,94 (1H, дд,  $J=3,6$  и  $12,8$  Гц), 2,18-2,02 (3H, м), 1,60 (1H, м), 1,43 (9H, с), 0,85 (3H, д,  $J=6,8$  Гц).

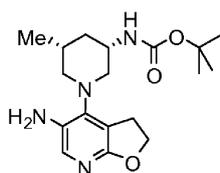
## Стадия 6. трет-Бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд для микроволновой обработки, содержащий 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин (из Примера 9, стадия 3) (47,8 мг, 0,164 ммоль) и трет-бутил-[(3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамат (33,7 мг, 0,157 ммоль), добавляли  $\text{EtOH}$  (1,00 мл), а затем ДИПЭА (41,5 мг, 0,321 ммоль). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало целевое соединение в виде желтого твердого вещества (44,5 мг, 75%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=379,2$ ; наблюдаемое 379,2.

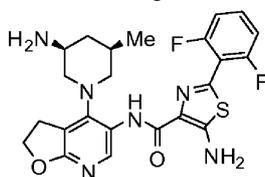
Стадия 7. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (44,5 мг, 0,118 ммоль) в MeOH (2,00 мл) добавляли Pd (10 мас.%) на угле (9,3 мг, 0,0087 ммоль) в атмосфере азота. Затем смесь гидрировали (1 атм) в течение 4 ч. После чего реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали MeOH). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт в виде красного полутвердого вещества (41,0 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{29}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=349,2; наблюдаемое 349,2.

Стадия 8. 5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид

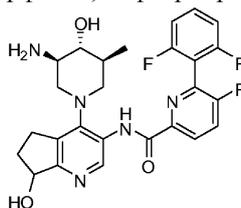


К смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 6) (47,3 мг, 0,133 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (41,0 мг, 0,118 ммоль) и НАТУ (142,3 мг, 0,3742 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (115,8 мг, 0,8960 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (25,2 мг, 44%).

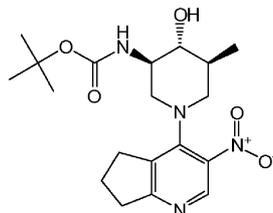
ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; наблюдаемое 487,2.

Пример 37.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



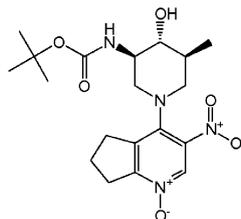
Стадия 1. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь, содержащую 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (410 мг, 2,1 ммоль), трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат (240 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,5 мл, 4 ммоль) в изопропиловом спирте (3,0 мл), перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (элюирование 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого порошка (200 мг, 50%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{29}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=393,2$ ; наблюдаемое: 393,2.

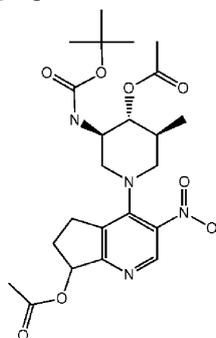
Стадия 2. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,200 г, 0,510 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) при комнатной температуре медленно добавляли mCPBA (0,420 г, 1,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь промывали водным раствором  $Na_2S_2O_3$ , после чего 1 М раствором NaOH. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование смесями 0-30% MeOH в EtOAc), что давало промежуточное соединение (90 мг, 43%) в виде светло-оранжевого порошка.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{29}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,2$ ; наблюдаемое: 409,2.

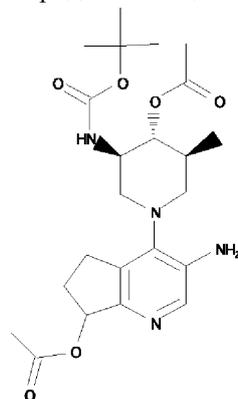
Стадия 3. 4-[(3R,4R,5S)-4-(Ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



$As_2O$  (2,0 мл, 21 ммоль) добавляли к трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамату (0,090 г, 0,22 ммоль) в трубке, которую затем герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой трубке при перемешивании на масляной бане при температуре масляной бани 90°C. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем добавляли ацетилхлорид (0,10 мл) и ДИПЭА (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После удаления растворителей при пониженном давлении полученный остаток разбавляли EtOAc и водным раствором  $Na_2CO_3$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение (86 мг, 79%) в виде коричневого пенящегося порошка.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{33}N_4O_8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z=493,2$ ; наблюдаемое: 493,2.

Стадия 4. (3R,4R,5S)-1-[7-(Ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-4-илацетат

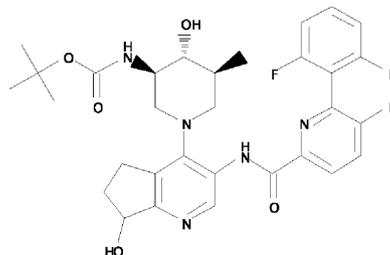


Смесь 4-[(3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (0,086 г, 0,17 ммоль), воды (0,10 мл), AcOH

(3,0 мл) и порошка железа (0,200 г, 3,58 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc (20 мл) и водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (80 мг, 92%) в виде коричневого пенящегося порошка.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=463,3; наблюдаемое: 463,3.

Стадия 5. трет-Бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}-амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил} карбамат



Смесь (3R,4R,5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-4-илацетата (11 мг, 0,024 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (9,0 мг, 0,036 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,086 ммоль), ДМФА (0,090 мл) и ДИПЭА (23 мг, 0,18 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М NaOH (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования при пониженном давлении водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (рН 10; препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=614,3; наблюдаемое: 614,2.

Стадия 6. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил} карбамата (6 мг, 0,01 ммоль) и ТФУ в ДХМ (4,0 М; 2,0 мл, 8,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток разбавляли MeOH (4 мл) и раствором NH<sub>4</sub>OH (0,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (рН 10; препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,15% NH<sub>4</sub>OH), что давало два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,223 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=514,2; наблюдаемое: 514,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ м.д.: 10,47 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,38 (1H, дд, J=8,5 и 4,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J=8,5 и 8,5 Гц), 7,64 (1H, м), 7,29 (2H, дд, J=8,5 и 8,5 Гц), 5,24 (1H, д, J=5,0 Гц), 4,84 (1H, м), 4,40 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,06 (1H, м), 2,94 (1H, м), 2,85 (2H, м), 2,72 (1H, м), 2,63 (1H, м), 2,58 (1H, м), 2,46 (1H, м), 2,31 (1H, м), 1,80 (1H, м), 1,49 (1H, м), 1,41 (1H, м), 0,71 (3H, д, J=6,5 Гц).

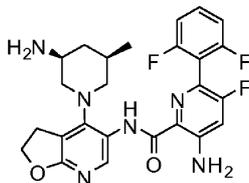
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,288 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=514,2; наблюдаемое: 514,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ м.д.: 10,49 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,39 (1H, дд, J=8,5 и 4,0 Гц), 8,21 (1H, дд, J=8,5 и 8,5 Гц), 7,65 (1H, м), 7,29 (2H, дд, J=8,5 и 8,5 Гц), 5,24 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,82 (1H, м), 4,39 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,06 (1H, м), 2,96 (1H, м), 2,85 (2H, м), 2,72 (1H, м), 2,63 (1H, м), 2,59 (1H, м), 2,48 (1H, м), 2,29 (1H, м), 1,82 (1H, м), 1,48 (1H, м), 1,41 (1H, м), 0,71 (3H, д, J=6,5 Гц).

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 38.

3-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



К смеси 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (16,1 мг, 0,0437 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (14,0 мг, 0,0402 ммоль) и НАТУ (53,1 мг, 0,140 ммоль) добавляли ДМФА (1,0 мл), а затем ДИПЭА (70,1 мкл, 0,402 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), после чего ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (5,9 мг, 29%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=499,2; наблюдаемое 499,2.

Пример 39.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид

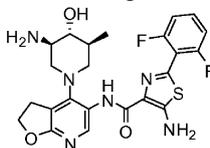


К смеси 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (13,7 мг, 0,0541 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (15,9 мг, 0,0456 ммоль) и НАТУ (59,1 мг, 0,155 ммоль) добавляли ДМФА (1,0 мл), а затем ДИПЭА (70,1 мкл, 0,402 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (8,5 мг, 38%).

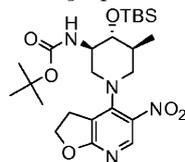
ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=484,2; наблюдаемое 484,2.

Пример 40.

5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат

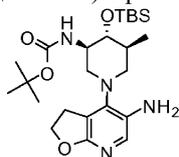


К смеси 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридина (110,4 мг, 0,3780 ммоль) и трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (из Примера 28, стадия 7, 100,0 мг, 0,2902 ммоль) добавляли EtOH (2,0 мл), а затем ДИПЭА (163,8 мг, 1,267 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров

гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (118,2 мг, 80%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{41}N_4O_6Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=509,3; наблюдаемое 509,3.

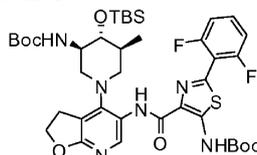
Стадия 2. трет-Бутил-((3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат



К смеси трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (73,4 мг, 0,144 ммоль), порошка железа (89,0 мг, 1,59 ммоль) и хлорида аммония (151,4 мг, 2,830 ммоль) добавляли EtOH (2,0 мл), а затем воду (0,50 мл, 28 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Слой диатомовой земли элюировали 10% водным раствором  $K_3PO_4$  (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали, что давало неочищенное промежуточное соединение (67,8 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{43}N_4O_4Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=479,3; наблюдаемое 479,3.

Стадия 3. трет-Бутил-[4-({[4-((3R,4R,5S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-5-ил]амино}карбонил)-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-5-ил]карбамат



К смеси трет-бутил-((3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (67,8 мг, 0,142 ммоль), 5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (65,4 мг, 0,184 ммоль) и NATU (168,1 мг, 0,4421 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (144,5 мг, 1,118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде коричневого твердого вещества (29,2 мг, 25%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{39}H_{55}F_2N_6O_7SSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=817,4; наблюдаемое 817,3.

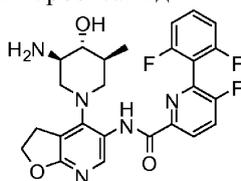
Стадия 4. 5-Амино-N-{{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К раствору трет-бутил-[4-({[4-((3R,4R,5S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-5-ил]амино}карбонил)-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-5-ил]карбамата (29,2 мг, 0,0357 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли 1,7 M раствор гексафторкремниевой кислоты в воде (0,5 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали 14,8 M раствором  $NH_4OH$  в воде (300 мкл, 4,44 ммоль) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (6,0 мг, 33%).

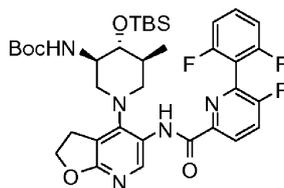
ЖХ/МС расчит. для  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=503,2; наблюдаемое 503,2.

Пример 41.

N-{{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуо[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-[5-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил]-5-метилпиперидин-3-ил}карбамат



К смеси 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (13,3 мг, 0,0525 ммоль), трет-бутил-[(3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (16,7 мг, 0,0349 ммоль) и НАТУ (46,2 мг, 0,122 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (70,0 мкл, 0,402 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде коричневого твердого вещества (24,9 мг).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{36}H_{47}F_3N_5O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=714,3; наблюдаемое 714,3.

Стадия 2. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид

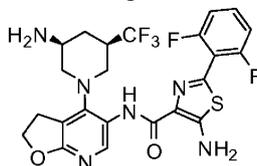
К раствору трет-бутил-{(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-[5-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил]-5-метилпиперидин-3-ил}карбамата (24,9 мг, 0,0349 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли 1,7 М раствор гексафторкремниевой кислоты в воде (200 мкл, 0,340 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали 14,8 М раствором NH<sub>4</sub>OH в воде (200 мкл, 2,96 ммоль) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества

(2,8 мг, 16%).

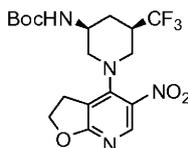
ЖХ/МС расчит. для  $C_{25}H_{25}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=500,2; наблюдаемое 500,1.

Пример 42.

5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамат



К смеси 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридина (238,2 мг, 0,8157 ммоль) и трет-бутил-((3S,5R)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (MolBridge, 203,9 мг, 0,7600 ммоль) добавляли EtOH (3,0 мл), а затем ДИПЭА (539,5 мг, 4,174 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (227,1 мг, 69%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{18}H_{24}F_3N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=433,2; наблюдаемое 433,2.

Стадия 2. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамат



К смеси трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (227,1 мг, 0,5252 ммоль), порошка железа (289,6 мг, 5,186 ммоль) и хлорида

аммония (462,4 мг, 8,644 ммоль) добавляли EtOH (5,0 мл), а затем воду (2,5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Слой диатомовой земли элюировали 10% водным раствором  $K_3PO_4$  (50 мл) и EtOAc (50 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали, что давало неочищенное промежуточное соединение (211,5 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчет. для  $C_{18}H_{26}F_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=403,2; наблюдаемое 403,2.

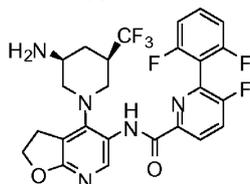
Стадия 3. 5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

К смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (58,2 мг, 0,163 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (55,3 мг, 0,137 ммоль) и HATU (180,9 мг, 0,4758 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (162,2 мг, 1,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (9,7 мг, 13%).

ЖХ/МС расчет. для  $C_{23}H_{22}F_5N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=541,1; наблюдаемое 541,1.

Пример 43.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид

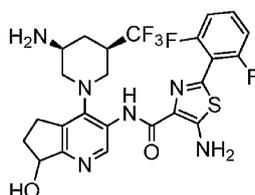


К смеси 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (38,7 мг, 0,153 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (51,4 мг, 0,128 ммоль) и HATU (178,7 мг, 0,4700 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (159,5 мг, 1,234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (13,5 мг, 20%).

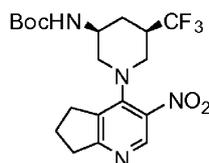
ЖХ/МС расчет. для  $C_{25}H_{22}F_6N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=538,2; наблюдаемое 538,2.

Пример 44.

5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамат

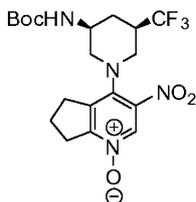


К смеси 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (144,2 мг, 0,7260 ммоль) и трет-бутил-((3S,5R)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (MolBridge, 179,9 мг, 0,6706 ммоль) добавляли 1-бутанол (3,0 мл), а затем ДИПЭА (493,7 мг, 3,820 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение

ние 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (179,2 мг, 62%).

ЖХ/МС расчет. для  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=431,2; наблюдаемое 431,2.

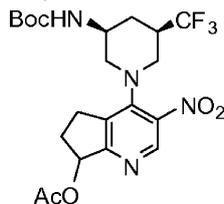
Стадия 2. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамат



К смеси трет-бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (179,2 мг, 0,4163 ммоль) и mCPBA (210,6 мг, 0,9397 ммоль) добавляли ДХМ (2,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь разбавляли ДХМ (30 мл), промывали 1 М водным раствором NaOH. Отделенный водный слой экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% MeOH в ДХМ), что давало промежуточное соединение (114,7 мг, 62%).

ЖХ/МС расчет. для  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=447,2; наблюдаемое 447,2.

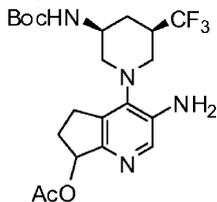
Стадия 3. 4-[(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



К трет-бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамату (114,7 мг, 0,2569 ммоль) добавляли Ac<sub>2</sub>O (2,0 мл, 21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ и выливали в насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 0°C. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3 раза). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде коричневого пенящегося твердого вещества (92,3 мг, 74%).

ЖХ/МС расчет. для  $C_{21}H_{28}F_3N_4O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=489,2; наблюдаемое 489,2.

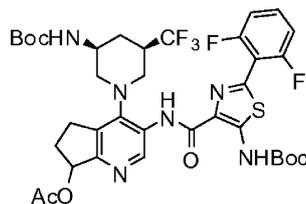
Стадия 4. 3-Амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



К смеси 4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (92,3 мг, 0,189 ммоль) и порошка железа (295,6 мг, 5,293 ммоль) добавляли AcOH (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали EtOAc). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, что давало неочищенное промежуточное соединение в виде темного полутвердого вещества (86,6 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчет. для  $C_{21}H_{30}F_3N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=459,2; наблюдаемое 459,2.

Стадия 5. 3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



К смеси 3-амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (86,6 мг, 0,189 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (89,5 мг, 0,251 ммоль) и НАТУ (221,8 мг, 0,5833 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (164,3 мг, 1,271 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 14 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде темного полутвердого вещества (110,3 мг, 73%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{36}H_{42}F_5N_6O_7S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=797,3; наблюдаемое 797,3.

Стадия 6. 5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксаимид.

К раствору 3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (110,3 мг, 0,1384 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли 1,0 М раствор NaOH в воде (1,00 мл, 1,00 ммоль), а затем MeOH (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить оба диастереомера целевого соединения в виде белых твердых веществ (9,3 мг каждого, общий выход 24%).

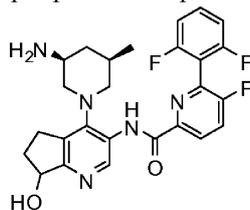
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 2,044 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=555,2; наблюдаемое 555,0.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 2,163 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=555,2; наблюдаемое 555,0.

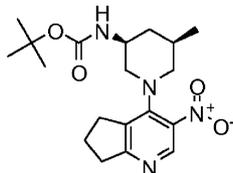
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 45.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксаимид



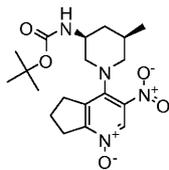
Стадия 1. трет-Бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (19,4 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (22,0 мг, 0,10 ммоль) и триэтиламина (40,9 мкл, 0,29 ммоль) в изопропиловом спирте (0,224 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого порошка (36,8 мг, 100%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{29}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=377,1; наблюдаемое: 377,1.

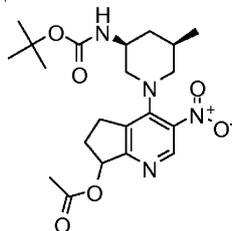
Стадия 2. трет-Бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (32,3 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) при 0°C добавляли mCPBA (25,0 мг, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь обрабатывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , а затем 1н. NaOH и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Органический слой отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт в виде N-оксида. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), чтобы получить промежуточное соединение (20 мг, 40%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=393,2; наблюдаемое: 393,1.

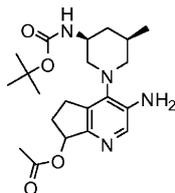
Стадия 3. 4-[(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



$\text{As}_2\text{O}$  (15,6 мг, 0,153 ммоль) добавляли к N-оксиду трет-бутил-[(3S,5R)-5-метил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (10,0 мг, 0,026 ммоль) в герметично закрытой трубке. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин, а затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в ДХМ, после чего выливали в ледяной раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде серовато-белого порошка (11,2 мг, 95%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2; наблюдаемое: 435,1.

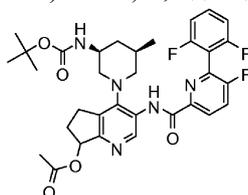
Стадия 4. 3-Амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (11,2 мг, 0,026 ммоль),  $\text{AsOH}$  (73,3 мкл) и порошка железа (14,4 мг, 0,26 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и промывали избытком EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение в виде желтоватого твердого вещества (10,0 мг, 96%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=405,2; наблюдаемое: 405,1.

Стадия 5. 4-[(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-[(6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил)карбонил]амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-1-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (12,0 мг, 0,030 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (9,0 мг, 0,036 ммоль), НАТУ (28,2 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) и ДИПЭА (11,5 мг, 0,089 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), чтобы получить промежуточное соединение (11 мг, 58%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=640,3; наблюдаемое: 640,1.

Стадия 6. N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

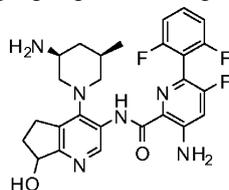
Смесь 4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (10,2 мг, 0,0159 ммоль), MeOH (0,2 мл), ТГФ (0,1 мл) и 1,0 М водного раствора NaOH (0,10 мл, 0,10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный интермедиат растворяли в ДХМ (0,2 мл) и добавляли ТФУ (0,16 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли 4 мл MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие свойства диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,805 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; наблюдаемое: 498,1.

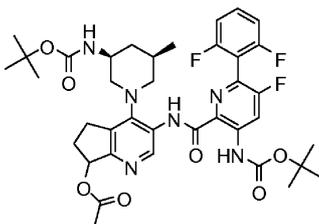
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,942 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; наблюдаемое: 498,1.

Пример 46.

3-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 3-({3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино)-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (13,0 мг, 0,032 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (14,2 мг, 0,039 ммоль), НАТУ (30,5 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) и ДИПЭА (0,019 мл, 0,096 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (14,2 мг, 59%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=755,3; наблюдаемое: 755,1.

Стадия 2. 3-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь 3-({3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)-амино)-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (14,2 мг, 0,019 ммоль), MeOH (0,22 мл), ТГФ (0,12 мл) и 1,0 М водно-

го раствора NaOH (0,12 мл, 0,12 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенный интермедиат растворяли в ДХМ (0,19 мл) и добавляли ТФУ (0,19 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие свойства диастереомеров:

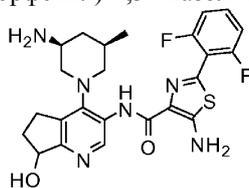
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,775 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=513,2; наблюдаемое: 513,1.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,853 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=513,2; наблюдаемое: 513,1.

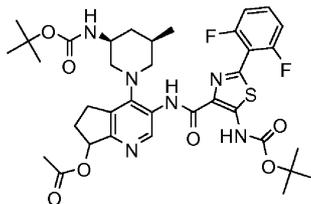
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 47.

5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. 3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (13,0 мг, 0,032 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (13,7 мг, 0,040 ммоль), НАТУ (30,5 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) и ДИПЭА (12,5 мг, 0,096 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (12,4 мг, 52%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=743,3; наблюдаемое: 743,3.

Стадия 2. 5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь 3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-амино)-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (12,4 мг, 0,0167 ммоль), MeOH (0,2 мл), ТГФ (0,1 мл) и 1,0 М водного раствора NaOH (0,11 мл, 0,11 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители и воду удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,2 мл), а затем добавляли ТФУ (0,17 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие свойства диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,693 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=501,2; наблюдаемое: 501,1.

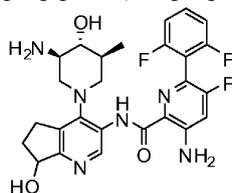
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,824 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S

(M+H)<sup>+</sup>: m/z=501,2; наблюдаемое: 501,1.

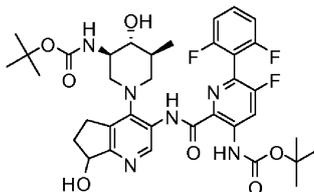
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 48.

3-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксаимид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамат



Смесь (3R,4R,5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-4-илацетата (11,0 мг, 0,024 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (12 мг, 0,03 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) и ДИПЭА (23 мг, 0,18 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1н. раствором NaOH (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования под вакуумом водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=729,3; наблюдаемое: 729,4.

Стадия 2. 3-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксаимид.

Смесь трет-бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамата (7,0 мг, 0,01 ммоль) и 4,0 М ТФУ в ДХМ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

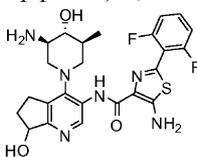
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,450 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=529,2; наблюдаемое: 529,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,506 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=529,2; наблюдаемое: 529,2.

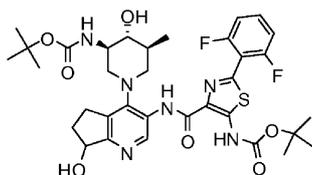
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 49.

5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксаимид



Стадия 1. трет-Бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамат



Смесь (3R,4R,5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-4-илацетата (11,0 мг, 0,024 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (12 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) и ДИПЭА (23 мг, 0,18 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М раствором NaOH (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=717,3; наблюдаемое: 717,3.

Стадия 2. 5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамата (7,0 мг, 0,01 ммоль) и 4,0 М ТФУ в ДХМ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,325 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,378 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,2.

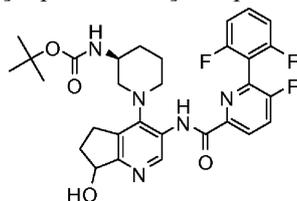
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 50.

N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



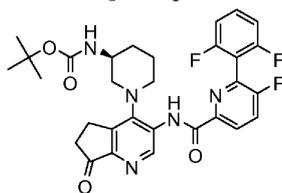
Стадия 1. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



Смесь 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (174 мг, 0,28 ммоль), MeOH (0,7 мл), ТГФ (0,7 мл) и 1,0 М водного раствора NaOH (1,1 мл, 1,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Водный слой разбавляли EtOAc и NH<sub>4</sub>Cl (водн.), дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (151 мг, 93%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=584,2; наблюдаемое: 584,2.

Стадия 2. трет-Бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамат



К раствору трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (95 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 1 М NaOH, разбавляли MeOH, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение (41 мг, 41%) в виде светло-коричневого порошка.

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{30}H_{31}F_3N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=582,2; наблюдаемое: 582,2.

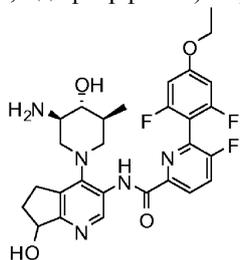
Стадия 3. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}карбамата (6,0 мг, 0,010 ммоль) в ДХМ (0,05 мл) и ТФУ (0,052 мл, 0,68 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение в виде белого порошка (2,2 мг, 44%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{23}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; наблюдаемое: 482,3.

Пример 51.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



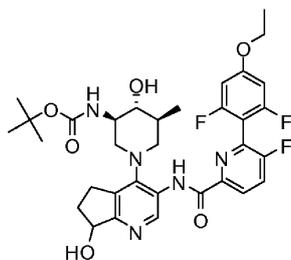
Стадия 1. 6-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Смесь (4-этокси-2,6-дифторфенил)бороновой кислоты (0,11 г, 0,54 ммоль), метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (0,14 г, 0,60 ммоль), 1,4-диоксана (1,3 мл), ДИПЭА (0,19 мл, 1,1 ммоль) и воды (0,03 мл) продували азотом в течение 5 мин, а затем добавляли бис-(три-tert-бутилфосфин)палладий (0,056 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало требуемый сложный эфир (0,27 г, 60%). Этот эфир растворяли в ТГФ (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл) с последующим добавлением 1,0 М водного раствора NaOH (2,0 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления органического растворителя при пониженном давлении остаток нейтрализовали HCl. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение.

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{14}H_{11}F_3NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=298,1; наблюдаемое: 298,1.

Стадия 2. трет-Бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамат



Смесь (3R,4R,5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-4-илацетата (12,4 мг, 0,027 ммоль), 6-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (8,0 мг, 0,027 ммоль), НАТУ (37 мг, 0,098 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) и ДИПЭА (26 мг, 0,20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М раствором NaOH (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=658,3; наблюдаемое: 658,3.

Стадия 3. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-[(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил] карбамата (6 мг, 0,01 ммоль) и 4,0 М ТФУ в ДХМ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,551 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=558,2; наблюдаемое: 558,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,608 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=558,2; наблюдаемое: 558,2.

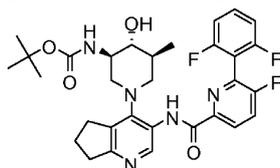
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 52.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}-амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил] карбамат



Смесь трет-бутил-[(3R,4R,5S)-1-(3-амино-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (6,0 мг, 0,017 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (5,0 мг, 0,02 ммоль), НАТУ (15,7 мг, 0,041 ммоль) в ДМФА (0,05 мл) и ДИПЭА (0,01 мл, 0,05 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.). Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей стадии реакции.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{31}H_{35}F_3N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=598,3; наблюдаемое: 598,2.

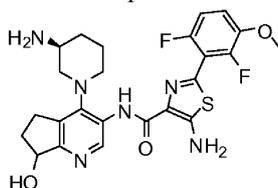
Стадия 2. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-{(3R,4R,5S)-1-[3-({6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил}карбамата (6,0 мг, 0,010 ммоль), ДХМ (0,09 мл) и ТФУ (0,085 мл, 1,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После концентрирования остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение в виде белого порошка (4,6 мг, 92%).

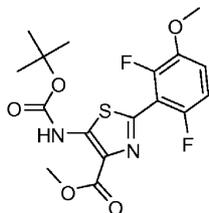
ЖХ/МС расчит. для  $C_{26}H_{27}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; наблюдаемое: 498,3.

Пример 53.

5-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



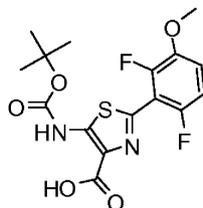
Стадия 1. Метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат



В сосуд помещали метил-2-бром-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (из Примера 1, стадия 3, 104 мг, 0,309 ммоль), (2,6-дифтор-3-метоксифенил)бороновую кислоту (Aldrich, 207 мг, 1,10 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (37,5 мг, 0,0477 ммоль) и фосфат калия (276 мг, 1,30 ммоль). Сосуд герметически закрывали закручивающейся крышкой из ПТФЭ, а затем продували азотом три раза. Добавляли 1,4-диоксан (4,0 мл), затем воду, освобожденную от кислорода (2,0 мл). Смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли дополнительные количества (2,6-дифтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (262 мг, 1,39 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (40,2 мг, 0,0511 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали EtOAc) и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюирование 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (48,5 мг, 39%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{19}F_2N_2O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,1; наблюдаемое: 401,1.

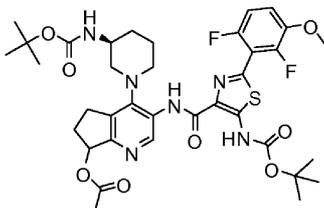
Стадия 2. 5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота



К смеси метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (48,5 мг, 0,121 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (37 мг, 0,89 ммоль) добавляли MeOH (1,5 мл), а затем воду (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3,5 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли 4,0 М раствор хлороводорода в воде (0,25 мл, 0,99 ммоль) до установления pH 1-2. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (52,2 мг).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{16}H_{17}F_2N_2O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=387,1; наблюдаемое: 387,1.

Стадия 3. 3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (10,0 мг, 0,0256 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (9,9 мг, 0,026 ммоль) и НАТУ (24,3 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) и ДИПЭА (0,014 мл, 0,077 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (3,2 мг, 16%).

ЖХ/МС расчит. Для  $C_{36}H_{45}F_2N_6O_8S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=759,3; наблюдаемое: 759,3.

Стадия 4. 5-Амино-N-{{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь 3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (3,2 мг, 0,0042 ммоль), MeOH (50 мкл), ТГФ (25 мкл) и 1,0 М водного раствора NaOH (27 мкл, 0,027 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,04 мл), а затем добавляли ТФУ (0,043 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После концентрирования при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

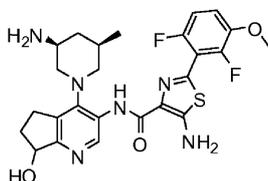
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,855 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,841 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,2.

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 54.

5-Амино-N-{{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. 3-({[5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-4-{{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (10,0 мг, 0,025 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-

дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (9,6 мг, 0,025 ммоль), НАТУ (23,5 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) и ДИПЭА (0,013 мл, 0,074 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (5,5 мг, 29%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=773,3; наблюдаемое: 773,3.

Стадия 2. 5-Амино-N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

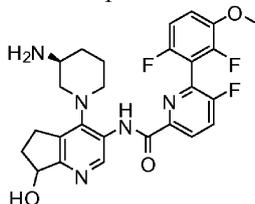
Смесь 3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (5,5 мг, 0,007 ммоль), MeOH (84 мкл), ТГФ (42 мкл) и 1,0 М водного раствора NaOH (46 мкл, 0,046 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,07 мл), а затем добавляли ТФУ (0,072 мл, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 8 0% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 2,140 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=531,2; наблюдаемое: 531,2.

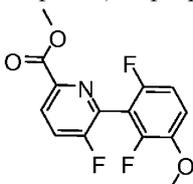
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 2,267 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=531,2; наблюдаемое: 531,2.

Пример 55.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



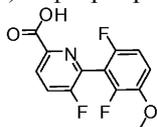
Стадия 1. Метил-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилат



В герметично закрытой трубке к смеси метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (374 мг, 1,60 ммоль) и (2,6-дифтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (150 мг, 0,798 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) и воды (0,6 мл) добавляли фторид калия (153 мг, 2,64 ммоль). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем последовательно добавляли трис-(дибензилиден)ацетон)дипалладий (0) (180 мг, 0,20 ммоль) и три-трет-бутилфосфин (81 мг, 0,40 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. После фильтрования и концентрирования раствора при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (83,3 мг, 35%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=298,1; наблюдаемое: 298,2.

Стадия 2. 6-(2,6-Дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота

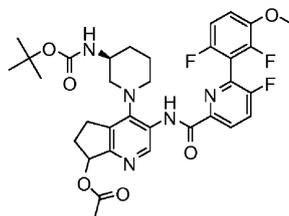


К смеси метил-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксилата (82,9 мг, 0,279 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) и MeOH (0,3 мл) добавляли 1,0 М водный раствор NaOH (1,39 мл, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, нейтрализи-

зовали HCl (12 M) до pH 7 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителей. Остаток растворяли в ТГФ, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (53,4 мг, 68%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_9F_3NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=284,1; наблюдаемое: 284,2.

Стадия 3. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-({[6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (13,6 мг, 0,035 ммоль), 6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (9,0 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (30,2 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) и ДИПЭА (0,017 мл, 0,095 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (5,0 мг, 24%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{33}H_{37}F_3N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=656,3; наблюдаемое: 656,3.

Стадия 4. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь 4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-({[6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (5,0 г, 0,008 ммоль), MeOH (90 мкл), ТГФ (45 мкл) и 1,0 M водного раствора NaOH (50 мкл, 0,050 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,08 мл), а затем добавляли ТФУ (0,078 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После концентрирования раствора при пониженном давлении остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

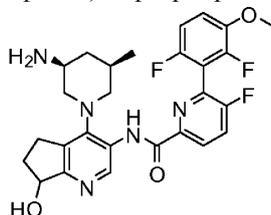
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,908 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=514,2; наблюдаемое: 514,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,962 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=514,2; наблюдаемое: 514,2.

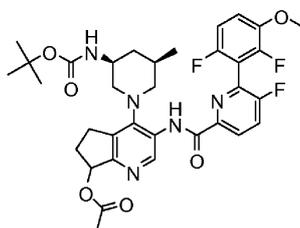
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 56.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 4-{(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-({[6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (14,1 мг, 0,035 ммоль), 6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (9,0 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (30,2 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) и ДИПЭА (0,017 мл, 0,095 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (8,0 мг, 38%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=670,3; наблюдаемое: 670,3.

Стадия 2. N-{{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь 4-{{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-({[6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (8,0 мг, 0,012 ммоль), MeOH (140 мкл), ТГФ (71 мкл) и 1,0 М водного раствора NaOH (78 мкл, 0,078 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители удаляли под вакуумом и сушили, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,1 мл), а затем добавляли ТФУ (0,12 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров:

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,969 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=528,2; наблюдаемое: 528,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 2,079 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=528,2; наблюдаемое: 528,2.

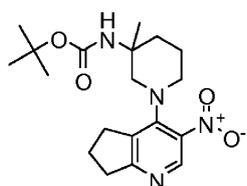
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 57.

5-Амино-N-[4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



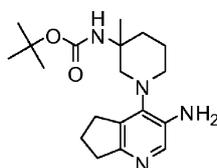
Стадия 1. трет-Бутил-[3-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (200 мг, 1,01 ммоль), трет-бутил-(3-метилпиперидин-3-ил)карбамата (227 мг, 1,06 ммоль) и триэтиламина (281 мкл, 2,01 ммоль) в изопропиловом спирте (1,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 мин. После охлаждения осажденное промежуточное соединение собирали с помощью вакуумного фильтрования, а затем промывали холодным эфиром, что давало промежуточное соединение в виде светло-желтого порошка.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=377,2; наблюдаемое: 377,2.

Стадия 2. трет-Бутил-[1-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ил]карбамат

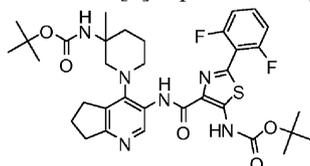


Смесь трет-бутил-[3-метил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (100,0 мг, 0,27 ммоль), AcOH (1,44 мл) и порошка железа (222 мг, 3,98 ммоль) перемешивали

вали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через небольшой слой силикагеля. Остаток промывали свежим EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc и нейтрализовали раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. После вакуумного фильтрования для удаления нерастворимых примесей водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде серовато-белого порошка (80 мг, 90%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=347,2; наблюдаемое: 347,2.

Стадия 3. трет-Бутил-{1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-метилпиперидин-3-ил}карбамат



Смесь трет-бутил-[1-(3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ил]карбамата (8,0 мг, 0,023 ммоль), 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (9,1 мг, 0,025 ммоль), НАТУ (21,9 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (0,05 мл) и ДИПЭА (0,012 мл, 0,069 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (8,4 мг, 53%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=685,3; наблюдаемое: 685,3.

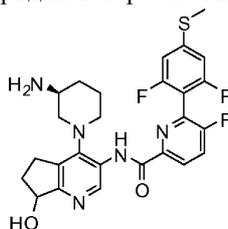
Стадия 4. 5-Амино-N-[4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-{1-[3-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-метилпиперидин-3-ил}карбамата (8,4 мг, 0,012 ммоль), ДХМ (0,12 мл) и ТФУ (0,12 мл, 1,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало целевое соединение в виде белого порошка (3,5 мг, 59%).

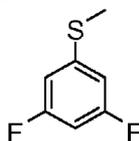
ЖХ/МС рассчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z=485,2; наблюдаемое: 485,2.

Пример 58.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид

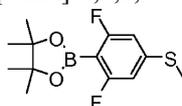


Стадия 1. 1,3-Дифтор-5-(метилтио)бензол



Метилйодид (2,91 г, 20,5 ммоль) по каплям при перемешивании добавляли к смеси 3,5-дифторбензолтиола (2,00 г, 13,7 ммоль) и карбоната калия (5,67 г, 41,0 ммоль) в сухом MeCN (24 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь фильтровали под вакуумом, промывали MeCN и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение, которое использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (1,74 г, 80%).

Стадия 2. 2-[2,6-Дифтор-4-(метилтио) фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



К раствору 1,3-дифтор-5-(метилтио)бензола (0,800 г, 4,99 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) под азотом при -78°C медленно добавляли n-BuLi в ТГФ (1,6 М; 3,28 мл, 5,24 ммоль), сохраняя при этом внутрен-

ную температуру ниже  $-65^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Затем добавляли 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,07 г, 5,74 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч, а затем гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенное промежуточное соединение (1,42 г, 99%) в виде вязкой жидкости.

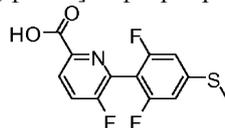
Стадия 3. Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат



В герметично закрытой трубке смесь 2-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 3,49 ммоль), метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,23 г, 5,24 ммоль) и ДИПЭА (1,83 мл, 10,5 ммоль) в смешанном растворителе 1,4-диоксан (15 мл)/вода (0,51 мл) перемешивали и продували азотом в течение 5 мин до добавления бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (360 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтр промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-20%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде порошка (442 мг, 40%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=314,1$ ; наблюдаемое: 314,2.

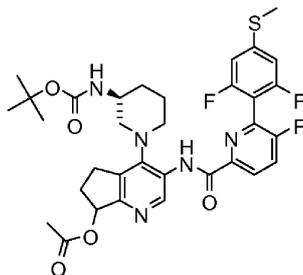
Стадия 4. 6-[2,6-Дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат (80,0 мг, 0,255 ммоль) растворяли в ТГФ (0,3 мл) и  $\text{MeOH}$  (0,3 мл), затем добавляли 1,0 М водный раствор  $\text{NaOH}$  (1,28 мл, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, затем нейтрализовали  $\text{HCl}$  (12 М) до pH 7 и концентрировали при пониженном давлении для удаления всех растворителей. Остаток растворяли в ТГФ, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (42 мг, 55%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=300,0$ ; наблюдаемое: 300,2.

Стадия 5. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (12,0 мг, 0,031 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (11,0 мг, 0,037 ммоль),  $\text{NATU}$  (29,2 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) и ДИПЭА (11,9 мг, 0,092 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями  $\text{MeCN}$  и воды, содержащими 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (6,3 мг, 30%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=672,2$ ; наблюдаемое: 672,2.

Стадия 6. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид

4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (6,3 мг, 0,009 ммоль) растворяли в  $\text{MeOH}$  (0,1 мл) и ТГФ (0,06 мл), затем добавляли 1,0 М водный раствор  $\text{NaOH}$  (0,038 мл, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

20 мин. Органические растворители и следы воды удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат. Остаток растворяли в ДХМ (0,1 мл), а затем добавляли ТФУ (0,095 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров продукта:

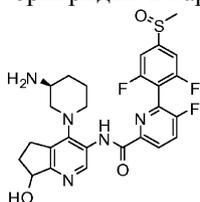
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 2,471 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=530,2; наблюдаемое: 530,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 2,551 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=530,2; наблюдаемое: 530,2.

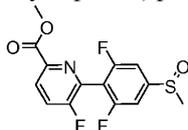
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 59.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



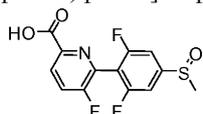
Стадия 1. Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилата (150 мг, 0,479 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли пероксомоносульфат калия (147 мг, 0,958 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разделяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили, фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде белого порошка (37 мг, 23%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=330,0; наблюдаемое: 330,2.

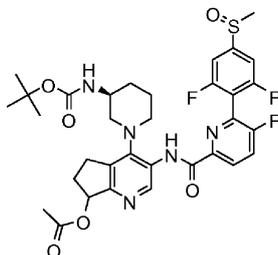
Стадия 2. 6-[2,6-Дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат (37,0 мг, 0,112 ммоль) растворяли в ТГФ (0,12 мл) и MeOH (0,12 мл), а затем добавляли 1,0 М водный раствор NaOH (0,56 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Затем смесь нейтрализовали HCl (12 М) до pH 7 и концентрировали при пониженном давлении для удаления всех растворителей. Остаток растворяли в ТГФ, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС расчит. для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=316,0; наблюдаемое: 316,2.

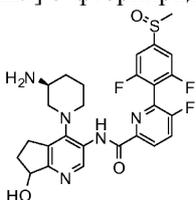
Стадия 3. 4-[(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил]-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (12,0 мг, 0,031 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (11,6 мг, 0,037 ммоль), НАТУ (29,2 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (0,07 мл) и ДИПЭА (11,9 мг, 0,092 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (3,0 мг, 14%).

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=688,2; наблюдаемое: 688,2.

Стадия 4. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (3,0 мг, 0,0044 ммоль) растворяли в MeOH (0,01 мл) и ТГФ (0,05 мл), а затем добавляли 1,0 М водный раствор NaOH (0,017 мл, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Органические растворители и следы воды удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный интермедиат. Остаток растворяли в ДХМ (0,04 мл), а затем добавляли ТФУ (0,044 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем раствор снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало две смеси диастереомеров целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров.

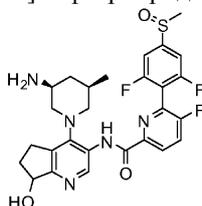
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,371 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=546,2; наблюдаемое: 546,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,440 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=546,2; наблюдаемое: 546,2.

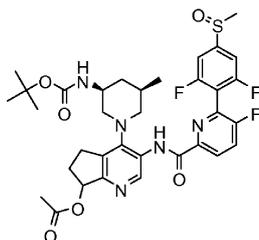
Диастереомеры предположительно относят к отдельным 7R и 7S диастереомерам целевого соединения, причем каждый является смесью диастереомеров, имеющих R- и S-конфигурацию атома серы сульфоксидной группы.

Пример 60.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 4-{(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (10,0 мг, 0,025 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-

5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (9,4 мг, 0,03 ммоль), НАТУ (23,5 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) и ДИПЭА (9,6 мг, 0,074 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (3,0 мг, 17%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=702,3; наблюдаемое: 702,2.

Стадия 2. N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

4-{(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфинил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (3,0 мг, 0,0043 ммоль) растворяли в MeOH (0,02 мл) и ТГФ (0,08 мл), затем добавляли 1,0 М водный раствор NaOH (0,017 мл, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители и следы воды удаляли под вакуумом, что давало неочищенный интермедиат, который растворяли в ДХМ (0,044 мл), а затем добавляли ТФУ (0,044 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После концентрирования остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало две смеси диастереомеров целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров.

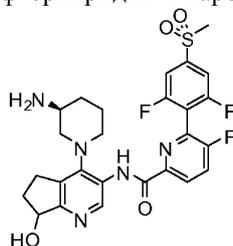
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,858 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=560,2; наблюдаемое: 560,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,975 мин, ЖХ/МС расчит. для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=560,2; наблюдаемое: 560,2.

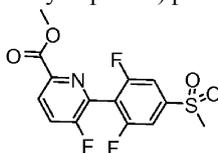
Диастереомеры предположительно относят к отдельным 7R и 7S диастереомерам целевого соединения, причем каждый является смесью диастереомеров, имеющих R- и S-конфигурацию атома серы сульфоксидной группы.

Пример 61.

N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



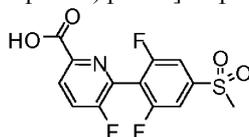
Стадия 1. Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилтио)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилата (81,0 мг, 0,258 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) при 0°C добавляли mCPBA (185 мг, 0,827 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем добавляли раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, после чего 1 М NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, затем трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение (78 мг, 87%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=346,0; наблюдаемое: 346,2.

Стадия 2. 6-[2,6-Дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота

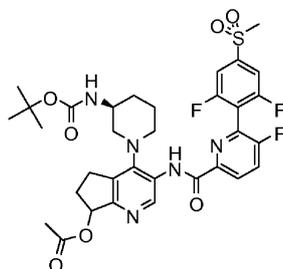


Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат (78,0 мг, 0,226 ммоль) растворяли в ТГФ (0,2 мл) и MeOH (0,2 мл), а затем добавляли 1,0 М водный раствор NaOH

(0,90 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем раствор нейтрализовали HCl (12 М) до pH 7 и концентрировали при пониженном давлении для удаления всех растворителей. Остаток растворяли в ТГФ и MeOH, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{13}H_9F_3NO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=332,0; наблюдаемое: 332,2.

Стадия 3. 4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-[[6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь 3-амино-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (15,0 мг, 0,0384 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (15,3 мг, 0,0461 ммоль), НАТУ (36,5 мг, 0,0960 ммоль) в ДМФА (0,09 мл) и ДИПЭА (14,9 мг, 0,115 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (способ; препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало промежуточное соединение в виде бесцветной смолы (11,0 мг, 41%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{33}H_{37}F_3N_5O_7S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=704,2; наблюдаемое: 704,2.

Стадия 4. N-{4-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

4-{(3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-3-[[6-[2,6-дифтор-4-(метилсульфонил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (11,0 мг, 0,0156 ммоль) растворяли в MeOH (0,04 мл) и ТГФ (0,20 мл), затем добавляли 1,0 М водный раствор NaOH (0,062 мл, 0,062 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители и следы воды удаляли под вакуумом, что давало неочищенный интермедиат. Данный интермедиат растворяли в ДХМ (0,16 мл), а затем добавляли ТФУ (0,16 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH), что давало оба диастереомера целевого соединения в виде белых порошков. С использованием аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров.

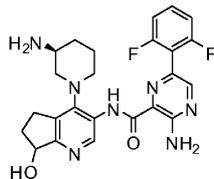
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,542 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{26}H_{27}F_3N_5O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=562,2; наблюдаемое: 562,2.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,611 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{26}H_{27}F_3N_5O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=562,2; наблюдаемое: 562,2.

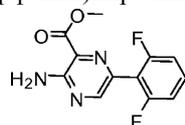
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 62.

3-Амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)пиазин-2-карбоксамид



Стадия 1. Метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиазин-2-карбоксилат

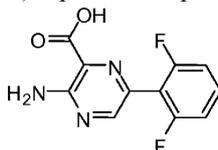


Раствор (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты (270 мг, 1,7 ммоль), метил-3-амино-6-бромпиазин-

2-карбоксилата (Ark Pharm, 250 мг, 1,1 ммоль), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (82 мг, 0,16 ммоль) и ДИПЭА (370 мкл, 2,1 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (320 мкл) в сосуде освобождали от кислорода и продували азотом несколько раз. Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли и его тщательно промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка, содержащая 40 г силикагеля, элюирование 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (258 мг, выход 91%).

ЖХ/МС(ЭСИ) рассчит. для  $C_{12}H_{10}F_2N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=266,1; наблюдаемое: 266,0.

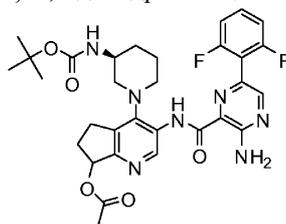
Стадия 2. 3-Амино-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-карбоновая кислота



Раствор метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-карбоксилата (258 мг, 0,973 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (200 мг, 4,8 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) и воде (2,0 мл) нагревали при 60°C в герметично закрытом сосуде в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и ее нейтрализовали 1,0 М раствором хлороводорода в воде (4,8 мл, 4,8 ммоль) для получения осадка. Осадок собирали с помощью фильтрования, промывали EtOAc (5 мл) и сушили под вакуумом, чтобы получить промежуточное соединение (170 мг). Фильтрат разбавляли EtOAc (15 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3 мл) и объединенные органические фазы экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить дополнительное количество промежуточного соединения. Неочищенный продукт использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (70 мг).

ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $C_{11}H_8F_2N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=252,1; наблюдаемое: 251,9.

Стадия 3. 3-({3-Амино-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-ил}карбонил)амино)-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



В заранее перемешиваемый раствор 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,070 ммоль), НАТУ (32 мг, 0,084 ммоль) и ДИПЭА (36 мкл, 0,21 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) добавляли раствор 3-амино-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (38 мг, 0,097 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка, содержащая 20 г силикагеля, элюирование смесями 0-10% MeOH в ДХМ), чтобы получить промежуточное соединение (18 мг, 41%).

ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $C_{31}H_{36}F_2N_7O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=624,3; наблюдаемое: 624,1.

Стадия 4. 3-Амино-N-{{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-карбоксамид

Раствор 3-({3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиразин-2-ил}карбонил)амино)-4-{{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (18 мг, 0,029 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (11,1 мг, 0,264 ммоль) в MeOH (300 мкл) и воде (300 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и нейтрализовали 1,0 М раствором хлороводорода в воде (260 мкл, 0,26 ммоль). Слои разделяли и органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3 мл), а объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить интермедиат (13 мг, 87%). Неочищенный интермедиат растворяли в 1,2-дихлорэтане (300 мкл) и ТФУ (300 мкл, 3,89 ммоль) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30×10 мм, 60 мл/мин, градиентное элюирование смесями MeCN и воды, содержащими 0,05% ТФУ), чтобы получить трис-(трифторацетат) целевого соединения в виде двух диастереомеров. С использованием

аналитической ВЭЖХ (Waters SunFire™ C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; скорость потока 3 мл/мин; вводимый объем 2 мкл; градиент от 2 до 80% В за 3 мин (А=вода с 0,025% ТФУ, В=MeCN)) получены следующие характеристики диастереомеров.

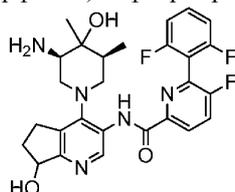
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 0,88 мин, ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; наблюдаемое: 482,0.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 0,94 мин, ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; наблюдаемое: 482,0.

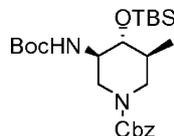
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 63.

N-{4-[(3R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



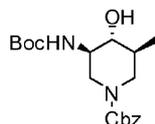
Стадия 1. Бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (3,2 г, 9,4 ммоль) (чистота 40%) в ДХМ (25 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонил-окси)сукцинимид (2,6 г, 10 ммоль), а затем триэтиламин (1,4 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 25% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (1,71 г, 38%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{25}H_{42}N_2O_5SiNa$  (M+Na)<sup>+</sup> m/z=501,3; наблюдаемое 501,0.

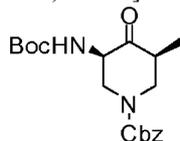
Стадия 2. Бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилат



Бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-4-(1,1,2,2-тетраметилпропокси)-пиперидин-1-карбоксилат (1,88 г, 4,06 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли 1,0 М раствор тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (4,7 мл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем разбавляли EtOAc. Смесь дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 25-75% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (1,48 г, 82%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{19}H_{28}N_2NaO_5$  (M+Na)<sup>+</sup> m/z=387,2; наблюдаемое 387,0.

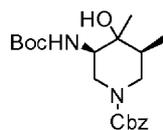
Стадия 3. Бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



Пиридин (0,8 мл, 10 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (1,8 г, 4,4 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,22 г, 3,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли раствор, содержащий NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла (1,15 г, 95%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{19}H_{26}N_2NaO_5$  (M+Na)<sup>+</sup> m/z=385,2; наблюдаемое 385,0.

Стадия 4. Бензил-(3R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат

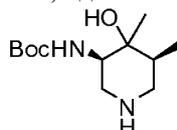


К раствору бензил-(3R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,61 г, 4,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор бромид метилмагния в эфире (3,0 М, 4,4 мл, 13 ммоль). Реакцию затем гасили добавлением водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-80%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана, что давало смесь двух диастереомеров промежуточного соединения в виде бесцветного масла (0,95 г, 56%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $m/z=401,2$ ; наблюдаемое 401,0.

Также было выделено 40% непрореагировавшего исходного вещества.

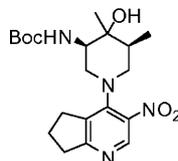
Стадия 5. трет-Бутил-[(3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат



Бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (414 мг, 1,09 ммоль) в сосуде растворяли в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и добавляли палладий (10%) на угле (100 мг). Сосуд закрывали мембраной и подсоединяли к шару, заполненному водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор фильтровали для удаления палладия на угле и растворитель упаривали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла (245 мг, 92%), которое использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $m/z=245,2$ ; наблюдаемое 245,1.

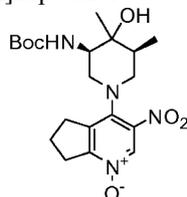
Стадия 6. трет-Бутил-[(3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]-пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (210 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил-((3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил)карбамата (255 мг, 1,04 ммоль) и триэтиламина (296 мкл, 2,12 ммоль) в изопропиловом спирте (1 мл) перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 25%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде желтого масла (318 мг, 74%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $m/z=407,2$ ; наблюдаемое 407,2.

Стадия 7. трет-Бутил-[(3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат

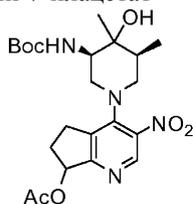


К смеси трет-бутил-[(3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (312 мг, 0,768 ммоль) в ДХМ (3,2 мл) добавляли  $\text{mCPVA}$  (260 мг, 1,5 ммоль). Через 2 ч ЖХ/МС показала, что прореагировало только 30% исходного вещества.  $\text{mCPVA}$  добавляли еще несколько раз (до общего количества около 10 экв.), пока ЖХ/МС не показала полное расходование исходного вещества (примерно через 7 ч). Затем к смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенное промежуточное соединение использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $m/z=423,2$ ; наблюдаемое 423,2.

Стадия 8. 4-[(3R,5S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-

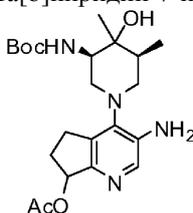
нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь трет-бутил-[(3R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (390 мг, 0,92 ммоль) и  $\text{As}_2\text{O}$  (2 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь нейтрализовали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-80%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана, что давало требуемый продукт в виде желтого масла (196 мг, 55% за две стадии).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=465,2$ ; наблюдаемое 465,1.

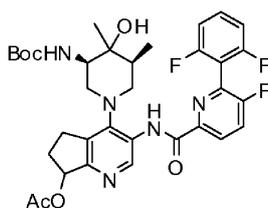
Стадия 9. 3-Амино-4-[(3R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



4-[(3R,5S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (198 мг, 0,426 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2,8 мл) и к раствору добавляли порошок железа (0,36 г, 6,4 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли 30 мл  $\text{EtOAc}$ , фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  и нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои сушили и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (176 мг, 95%), которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=435,3$ ; наблюдаемое 435,1.

Стадия 10. 4-[(3R,5S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-([6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



3-Амино-4-[(3R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (153 мг, 0,352 ммоль), 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (107 мг, 0,422 ммоль),  $\text{NATU}$  (330 мг, 0,88 ммоль) и ДИПЭА (180 мкл, 1,0 ммоль) растворяли в ДМФА (4,9 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{MeCN}$  и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка Waters SunFire™ C18,  $19 \times 100$  мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями  $\text{MeCN}$ /вода, содержащими 0,1% ТФУ, при скорости потока 30 мл/мин), что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (118 мг, 50%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=670,3$ ; наблюдаемое 670,3.

Стадия 11. N-[4-[(3R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-1-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

4-[(3R,5S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-3-([6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (118 мг, 0,176 ммоль) растворяли в смеси  $\text{MeOH}$  (1 мл) и ТГФ (1 мл) и добавляли 0,5 М водный раствор  $\text{NaOH}$  (1 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали до суха при пониженном давлении. К остатку добавляли 4,0 М раствор хлороводорода в диоксане (3 мл,

10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% ТФУ, при скорости потока 30 мл/мин), что давало четыре различных диастереомера бис-(трифторацетата) целевого соединения в виде белых твердых веществ.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,402 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z=528,2$ ; наблюдаемое 528,2.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 10,49 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,36 (дд,  $J=8,7, 4,0$  Гц, 1H), 8,21 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,14 (с, 3H), 7,71-7,61 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 5,16 (т,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,55 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 3,33 (т,  $J=12,1$  Гц, 1H), 3,25 (д,  $J=11,3$  Гц, 1H), 3,14 (дкв,  $J=12,0, 4,2$  и  $3,4$  Гц, 1H), 3,05 (с, 1H), 2,97-2,80 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 1H), 1,73 (дт,  $J=11,4$  и  $6,6$  Гц, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,63 (д,  $J=6, 8$  Гц 3H).

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,445 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z=528,2$ ; наблюдаемое 528,2.

Диастереомер 3. Третий пик. Время удерживания 1,587 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z=528,2$ ; наблюдаемое 528,2.

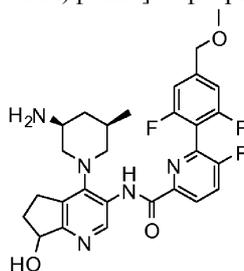
$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 10,48 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,37 (дд,  $J=8,6$  и  $3,9$  Гц, 1H), 8,22 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,67 (п,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=8,2$  Гц, 2H), 5,13-5,05 (м, 1H), 3,41 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 3,24 (т,  $J=12,1$  Гц, 1H), 3,13-3,02 (м, 1H), 3,03-2,81 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 1H), 1,91 (дкв,  $J=13,2, 7,1$  Гц, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 0,97 (с, 3H), 0, 67 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

Диастереомер 4. Четвертый пик. Время удерживания 1,658 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z=528,2$ ; наблюдаемое 528,2.

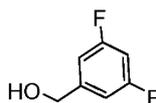
Диастереомеры соответствуют (3R,4R,5R,7R), (3R,4S,5R,7R), (3R,4R,5R,7S) и (3R,4S,5R,7S) диастереомерам целевого соединения.

Пример 64.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



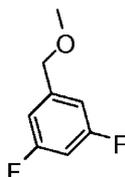
Стадия 1. (3,5-Дифторфенил)метанол



К раствору 3,5-дифторбензальдегида (2,00 г, 14,1 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0-5°C порциями добавляли  $NaBH_4$  (1,06 г, 28,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла. %).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 6,88 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 1,88 (ш.с, 1H).

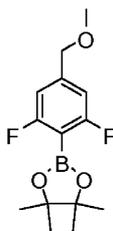
Стадия 2. 1,3-Дифтор-5-(метоксиметил)бензол



К раствору (3,5-дифторфенил)метанола (1,98 г, 13,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (1,0 г, 25 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, а затем добавляли метилиодид (4,3 мл, 69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали и полученный остаток пропускали через колонку, содержащую 40 г силикагеля, элюируя 0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало бесцветное масло (2,1 г, 97%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 6, 86 (м, 2H), 6,71 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,38 (с, 3H).

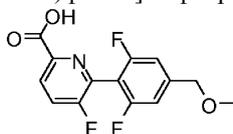
Стадия 3. 2-[2,6-Дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



К раствору 1,3-дифтор-5-(метоксиметил)бензола (0,970 г, 6,13 ммоль) в ТГФ (24 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  медленно с помощью капельной воронки добавляли  $n\text{-BuLi}$  в гексане (смесь изомеров) (1,6 М, 9,58 мл, 15,3 ммоль). После добавления смесь выдерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем одной порцией добавляли 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,75 мл, 18,4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 6,82 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

Стадия 4. 6-[2,6-Дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 2-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,364 г, 1,28 ммоль), метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (0,300 г, 1,28 ммоль) и ДИПЭА (0,67 мл, 3,8 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (0,30 мл) продували азотом. К смеси добавляли бис-(три-*tert*-бутилфосфин)палладий (65,5 мг, 0,128 ммоль). Затем полученную реакционную смесь нагревали при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 0-50%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало метил-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат в виде белого порошка.

Метил-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат обрабатывали ТФУ (2 мл),  $\text{MeOH}$  (2 мл) и 1,0 М водным раствором  $\text{NaOH}$  (2 мл, 2 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали до pH около 5-6 с помощью 1н.  $\text{HCl}$ . Выпавшие в осадок твердые вещества собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (374 мг, 98,2%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=298,1$ ; наблюдаемое: 298,0.

Стадия 5. N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь 3-амино-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (256 мг, 0,633 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (188 мг, 0,633 ммоль),  $\text{NATU}$  (481 мг, 1,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) и ДИПЭА (0,330 мл, 1,90 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, а затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя  $\text{EtOAc}$ /смесь изомеров гексана (50-100%), чтобы получить 4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил}-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат в качестве интермедиата.

К промежуточному амиду добавляли ТГФ (6 мл),  $\text{MeOH}$  (6 мл) и 1,0 М водный раствор  $\text{NaOH}$  (6,32 мл, 6,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а затем концентрировали досуха, что давало трет-бутил-((3S,5R)-1-{3-[(6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил)амино]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат в качестве второго интермедиата.

Промежуточный спирт обрабатывали ТФУ (6 мл) и ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ЖХ/МС (колонок Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями  $\text{MeCN}$ /вода, содержащими 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , при скорости потока

30 мл/мин), чтобы получить два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,48 мин,

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=542,2; наблюдаемое 542,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,72 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,23 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,49 (м, 2H), 1,28 (м, 1H), 0,53 (д, J=6,0 Гц, 3H).

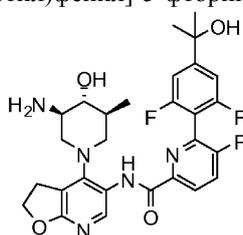
Диастереомер 2. Второй пик: Время удерживания 1,56 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=542,2; наблюдаемое 542,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,71 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,24 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,97 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,28 (м, 1H), 0,52 (д, J=6,6 Гц, 3H).

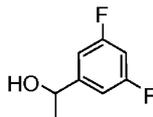
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 65.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



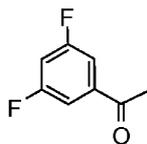
Стадия 1. 1-(3,5-Дифторфенил)этанол



К раствору 3,5-дифторбензальдегида (3,00 г, 21,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0-5°C по каплям добавляли бромид метилмагния в ТГФ (3,0 М; 8,44 мл, 25,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла (3,02 г, 90,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 6,89 (м, 2H), 6,69 (м, 1H), 4,88 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,3 Гц, 3H).

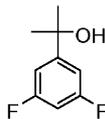
Стадия 2. 1-(3,5-Дифторфенил)этанон



Периодинан Десса-Мартина (9,66 г, 22,8 ммоль) порциями добавляли в раствор 1-(3,5-дифторфенил)этанола (3,00 г, 19,0 ммоль) в ДХМ (40 мл), охлажденный на ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (0-40%). После очищения получено 2,06 г (69,6%) промежуточного соединения в виде бесцветного масла.

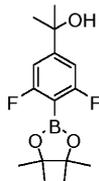
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 7,45 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).

Стадия 3. 2-(3,5-Дифторфенил)пропан-2-ол



К раствору 1-(3,5-дифторфенил)этанола (2,00 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-5°C по каплям добавляли бромид метилмагния в ТГФ (3,0 М; 5,12 мл, 15,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия, экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла (2,12 г, 96,1%).

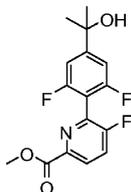
## Стадия 4. 2-[3,5-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-2-ол



К смеси 2-(3,5-дифторфенил)пропан-2-ола (2,00 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (46 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  медленно с помощью капельной воронки добавляли  $n\text{-BuLi}$  в гексане (смесь изомеров) (1,6 М, 18,2 мл, 29,0 ммоль). После завершения добавления смесь выдерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем одной порцией добавляли 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (7,11 мл, 34,8 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем реакцию гасили водой и раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>  $m/z=321,2$ ; наблюдаемое: 321,0.

## Стадия 5. Метил-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат



К продуктой азотом смеси 2-[3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-2-ола (1,53 г, 5,13 ммоль), метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,20 г, 5,13 ммоль) и ДИПЭА (2,7 мл, 15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1,2 мл) добавляли бис-(три-tert-бутилфосфин)палладий (262 мг, 0,513 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин, затем охлаждали и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50%  $\text{EtOAc}$  в смеси изомеров гексана), что давало метил-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат в виде белого порошка, который использовали без дополнительной очистки.

## Стадия 6. 6-[2,6-Дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Метил-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат, полученный на Стадии 5, обрабатывали ТГФ (8 мл),  $\text{MeOH}$  (8 мл) и 1,0 М водным раствором  $\text{NaOH}$  (8 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали до pH около 6-7 с помощью 1 М  $\text{HCl}$ . Осадки отфильтровывали, промывали водой и сушили, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества (0,332 г, 20,8%).

ЖХ/МС расчит. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=312,1$ ; наблюдаемое: 312,1.

## Стадия 7. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид

Смесь трет-бутил-((3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (200 мг, 0,418 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,418 ммоль),  $\text{NATU}$  (318 мг, 0,836 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и ДИПЭА (218 мкл, 1,25 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После гашения водой смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя  $\text{EtOAc}$ /смесь изомеров гексана (50-100%), что давало промежуточный амид, трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-{5-[(6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил)карбонил]амино}-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточный амид, полученный, как описано выше, обрабатывали 4,0 М  $\text{HCl}$  в диоксане (8 мл, 30 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонок Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями  $\text{MeCN}$ /вода, содер-

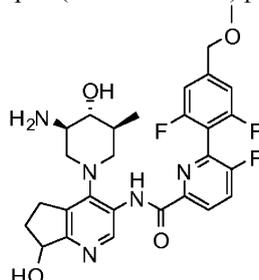
жащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), что давало целевое соединение в виде белого порошка.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=558,2; наблюдаемое: 558,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,17 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,27 (ш.с, 1H), 4,49 (м, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,66-2,42 (м, 5H), 1,47 (с, 6H), 0,68 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 66.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Смесь 3-амино-4-((3R,4R,5S)-3-[[трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (324 мг, 0,606 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (180 мг, 0,606 ммоль) и НАТУ (0,460 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) и ДИПЭА (0,316 мл, 1,82 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После гашения реакции водой, смесь экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (50-100%), что давало промежуточный амид, 4-((3R,4R,5S)-3-[[трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-1-ил)-3-[[6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат.

К промежуточному амиду, полученному как описано выше, добавляли ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) и 1,0 М водный раствор NaOH (5 мл, 5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Летучие органические растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc (2 раза). Затем объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточный спирт, трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-[[3-[[6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточный спирт, полученный, как описано выше, обрабатывали 4,0 М HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить два диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания: 1,452 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=558,2; наблюдаемое 558,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,20 (д, J=10,2 Гц, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 0,68 (д, J=6,4 Гц, 3H).

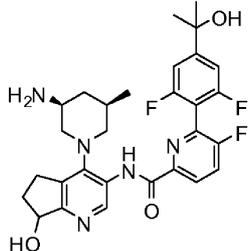
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания: 1,563 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=558,2; наблюдаемое 558,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,54 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,28 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,44 (м, 2H), 0,69 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 67.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Смесь 3-амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (299 мг, 0,739 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (230 мг, 0,739 ммоль) и HATU (562 мг, 1,48 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) и ДИПЭА (0,386 мл, 2,22 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, а затем экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (50-100%), что давало промежуточный амид, 4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат.

Промежуточный амид, полученный, как описано выше, обрабатывали ТГФ (6 мл), MeOH (6 мл) и 1,0 M водным раствором NaOH (7,39 мл, 7,39 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточный спирт, трет-бутил-((3S,5R)-1-{3-[(6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)-амино]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточный спирт, полученный, как описано выше, обрабатывали ТФУ (6 мл) и ДХМ (6 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить два диастереомера в виде белых порошков.

Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания: 1,505 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=556,3; наблюдаемое: 556,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,77 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,41 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,37 (м, 1H), 0,56 (д, J=6,4 Гц, 3H).

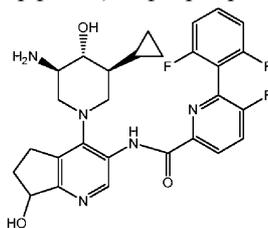
Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания: 1,599 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=556,3; наблюдаемое 556,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,79 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,47 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,35 (м, 1H), 0,57 (д, J=6,4 Гц, 3H).

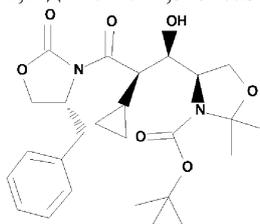
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 68.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-5-циклопропил-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2-циклопропил-1-гидрокси-3-оксопропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат

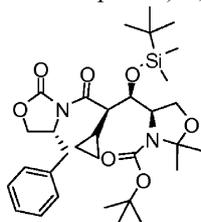


К раствору (4R)-4-бензил-3-(циклопропилацетил)-1,3-оксазолидин-2-она (2,0 г, 7,7 ммоль) в безводном ДХМ (45 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли 1,0 М раствор тетраоксида титана в ДХМ (9,3 мл) в атмосфере азота для получения желтой суспензии. Через 10 мин по каплям добавляли ДИПЭА (3,36 мл, 19,3 ммоль), при этом цвет менялся с желтого на насыщенный фиолетовый. Реакционной смеси позволяли постепенно нагреться до  $-20^{\circ}\text{C}$ , при этом ее перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до  $-40^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли раствор трет-бутил-(4R)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,8 г, 7,85 ммоль) (Aldrich) в безводном ДХМ (5 мл). Реакционной смеси позволяли постепенно нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, а затем дополнительно перемешивали 1,5 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакцию гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (15 мл).

После разделения двух образовавшихся слоев органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (120 г силикагеля, элюирование 0-60%  $\text{EtOAc}$ /смесь изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (1,9 г, 50%).

ЖХ/МС (ЭСИ)  $m/z$  рассчит. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ : 511,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , наблюдаемое 511,1.

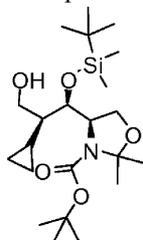
Стадия 2. трет-Бутил-(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-3-оксопропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2-циклопропил-1-гидрокси-3-оксопропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,80 г, 3,68 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  добавляли 2,6-лутидин (0,85 мл, 7,3 ммоль) в атмосфере азота. Через 10 мин добавляли раствор трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфоната (1,1 мл, 4,9 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл). Реакционной смеси позволяли постепенно нагреться до температуры окружающей среды, при этом ее перемешивали в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь разбавляли 1,2-дихлорэтаном и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  перед гашением насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). После разделения двух образовавшихся слоев органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (120 г силикагеля,

элюирование 0-30%  $\text{EtOAc}$ /смесь изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (2,1 г, 95%). ЖХ/МС (ЭСИ)  $m/z$  рассчит. для  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$ : 625,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , наблюдаемое 625,1.

Стадия 3. трет-Бутил-(4R)-4-((1R,2S)-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат

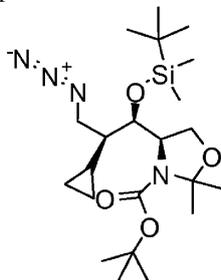


Раствор трет-бутил-(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-3-оксопропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (3,3 г, 5,5 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) и  $\text{EtOH}$  (1 мл) охлаждали до  $-30^{\circ}\text{C}$  перед добавлением тетрагидробората лития (0,24 г, 11 ммоль) в атмосфере азота. Реакционной смеси позволяли постепенно нагреться до температуры окружающей среды, перемешивая ее в течение 20 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (36 мл) и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  перед добавлением 1 М раствора  $\text{NaOH}$  (водн.) (36 мл). После разделения образовавшихся слоев водный слой экстрагировали несколько

раз EtOAc и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля, элюирование 0-40% EtOAc/смесь изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение

(1,27 г, 54%). ЖХ/МС (ЭСИ)  $m/z$  рассчит. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$ : 452,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , наблюдаемое 452,0.

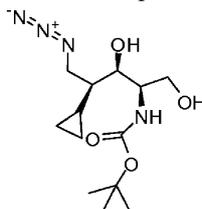
Стадия 4. трет-Бутил-(4R)-4-((1R,2S)-3-азидо-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-пропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(4R)-4-((1R,2S)-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,3 г, 3,0 ммоль) и трифенилфосфина (1,6 г, 6,1 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли DIAD (1,2 мл, 5,9 ммоль) в атмосфере азота. После прекращения добавления образовался осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли дифенилфосфориазид (1,3 мл, 6,2 ммоль) в безводном ТГФ (1,0 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 ч летучие органические растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля, элюирование 0-15% EtOAc/смесь изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение в виде светло-желтого масла (1,18 г, 86%).

ЖХ/МС (ЭСИ)  $m/z$  рассчит. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ : 355,30  $[\text{M}-\text{Woc}+\text{H}]^+$ , наблюдаемое: 355,1.

Стадия 5. трет-Бутил-(2R,3R,4S)-5-азидо-4-циклопропил-1,3-дигидроксипентан-2-илкарбамат

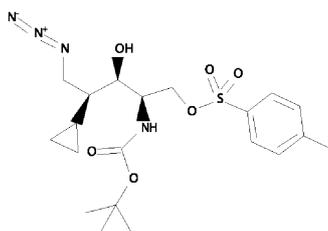


Раствор трет-бутил-(4R)-4-((1R,2S)-3-азидо-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-циклопропил-пропил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,16 г, 2,55 ммоль) в MeOH (5 мл) охлаждали на ледяной бане, затем добавляли ТФУ (4,9 мл, 64 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 мин. Летучие органические растворители удаляли при пониженном давлении и остаток азеотропно упаривали с толуолом несколько раз. Остаток затем растворяли в безводном ДХМ (18 мл) и добавляли ДИПЭА (0,99 г, 7,6 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,84 г, 3,8 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, элюирование смесями 0-100% EtOAc/ДХМ), чтобы получить требуемый продукт (0,33 г, 43%) и трет-бутил-[(1R,2R,3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-циклопропил-1-(гидрокси-метил)бутил]карбамат (0,50 г, 50%).

ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z=301,2$ ; наблюдаемое: 301,2.

Для трет-бутил-[(1R,2R,3S)-4-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-циклопропил-1-(гидрокси-метил)бутил]карбамата: ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z=437,3$ ; наблюдаемое 437,0.

Стадия 6. (2R,3R,4S)-5-Азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-циклопропил-3-гидрокси-пентил-4-метилбензолсульфонат

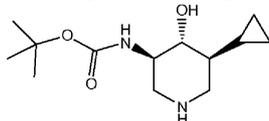


К раствору трет-бутил-[(1R,2R,3S)-4-азидо-3-циклопропил-2-гидрокси-1-(гидрокси-метил)бутил]-карбамата (0,435 г, 1,45 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин

(0,055 г, 0,20 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (0,55 г, 2,8 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл). Слои разделяли, органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×3 мл) и объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка, содержащая 40 г силикагеля, элюирование 0-30% EtOAc/смесь изомеров гексана), чтобы получить промежуточное соединение (506 мг, 77%).

ЖХ/МС (ЭСИ) рассчит. для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H-Вос+H]<sup>+</sup> m/z=355,2; наблюдаемое 355,1.

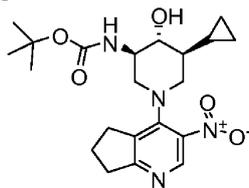
Стадия 7. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-3-ил]карбамат



Смесь (2R,3R,4S)-5-азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-циклопропил-3-гидроксипентил-4-метилбензолсульфоната (0,506 г, 1,11 ммоль), ДИПЭА (0,31 мл, 1,8 ммоль) и палладия (10% в пересчете на сухое вещество) на активированном угле (влажный, тип Degussa E101 NE/W) (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода, поступающего из шара. Через 3 ч неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли и твердые вещества тщательно промывали MeOH. Летучие органические растворители удаляли при пониженном давлении и остаток сушили под высоким вакуумом, чтобы получить промежуточное соединение в виде твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей реакции замещения без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (ЭСИ) m/z рассчит. для C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 257,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 257,2.

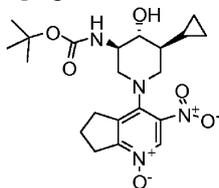
Стадия 8. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидрокси-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (0,094 г, 0,47 ммоль), трет-бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-3-ил]карбамата (0,13 г, 0,51 ммоль) и триэтиламина (0,26 мл, 1,9 ммоль) в изопропиловом спирте (2 мл) нагревали при 90°C в течение 2 дней. Требуемый продукт частично осаждался из реакционной смеси, и его собирали с помощью фильтрования, промывали гексаном (смесью изомеров) и сушили при пониженном давлении, чтобы получить чистое промежуточное соединение (0,080 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка, содержащая 20 г силикагеля, элюирование смесями 0-15% MeOH/ДХМ), чтобы получить дополнительное количество промежуточного соединения (0,034 г, всего 0,114 г, 58%).

ЖХ/МС (ЭСИ) m/z рассчит. для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 419,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 419,1.

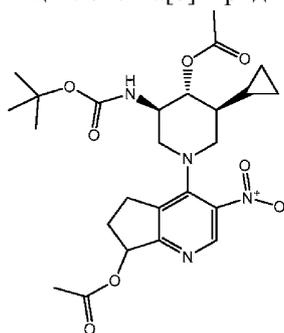
Стадия 9. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидрокси-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



Раствор трет-бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидрокси-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,113 г, 0,270 ммоль) в безводном ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0°C и порциями добавляли mCPBA (0,080 г, 0,33 ммоль, 4×0,020 г). Через 15 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,051 г, 0,32 ммоль) в воде (1 мл), а затем 4 М водного раствора NaOH (1 мл). Слои разделяли и органическую фракцию концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка, содержащая 20 г силикагеля, элюирование смесями 0-30% MeOH/EtOAc), чтобы получить промежуточное соединение (0,050 г, 43%).

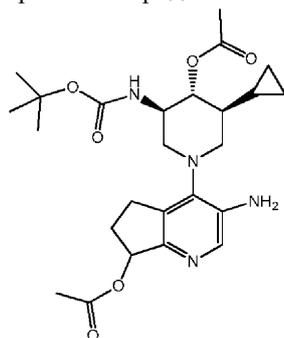
ЖХ/МС (ЭСИ) m/z рассчит. для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 435,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 435,0.

Стадия 10. 4-{{(3R,4R,5S)-4-(Ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропилпиперидин-1-ил}-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Ac<sub>2</sub>O (1,30 мл, 13,8 ммоль) добавляли к трет-бутил-[(3R,4R,5S)-5-циклопропил-4-гидрокси-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамату (0,050 г, 0,12 ммоль) и полученный раствор нагревали при 90°C в герметично закрытом сосуде в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc и охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. После перемешивания в течение 15 мин слои разделяли и органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить промежуточное соединение (0,055 г, 92%), которое использовали без дополнительной очистки для следующей реакции. ЖХ/МС (ЭСИ) m/z расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> 519,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 519,1.

Стадия 11. (3R,4R,5S)-1-[1-(Ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропилпиперидин-4-илацетат



Раствор 4-{{(3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропилпиперидин-1-ил}-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (0,055 г, 0,11 ммоль) в MeOH (5,0 мл) и EtOAc (1,0 мл) освобождали от кислорода и продували азотом перед добавлением палладия (10% в пересчете на сухое вещество) на активированном угле (влажный, типа Degussa E101 NE/W) (0,025 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода, поступающего из шара, в течение 2 ч. Неочищенную реакцию смесь фильтровали через слой диатомовой земли и твердые вещества тщательно промывали EtOAc и MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить промежуточное соединение (0,052 г, 100%).

ЖХ/МС (ЭСИ) m/z расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 489,3 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 489,0.

Стадия 12. N-{{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-5-циклопропил-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

К смеси 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (0,028 г, 0,11 ммоль), HATU (0,056 г, 0,15 ммоль) и ДИПЭА (0,051 мл, 0,29 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,4 мл) добавляли раствор (3R,4R,5S)-1-[7-(ацетилокси)-3-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропилпиперидин-4-илацетата (0,050 г, 0,10 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл). Слои разделяли и органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×3 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (1,3 мл) и MeOH (0,4 мл), к этому раствору добавляли 1 М водный раствор NaOH (1 мл) и полученную смесь перемешивали 2,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и нейтрализовали добавлением 1 М раствора HCl до установления pH ~7. Слои разделяли, органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×3 мл) и объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт растворяли в 4 М НСl в 1,4-диоксане (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Летучие органические растворители удаляли при пониженном давлении и остаток перерастворяли в MeOH (5 мл) и нейтрализовали, добавляя насыщенный раствор NH<sub>4</sub>OH. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с масс-детектором (колонок Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить два диастереомера целевого соединения, отличающихся расположением 7-гидроксигруппы, в виде двух пиков.

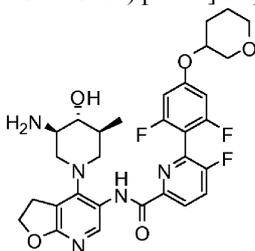
Диастереомер 1. Первый пик (12,4 мг). Время удерживания 1,09 мин, ЖХ/МС (ЭСИ) m/z рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 540,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 540,0.

Диастереомер 2. Второй пик (10,4 мг). Время удерживания 1,16 мин, ЖХ/МС (ЭСИ) m/z рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 540,2 [M+H]<sup>+</sup>, наблюдаемое 540,0.

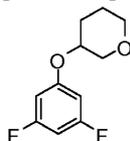
Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения.

Пример 69.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид

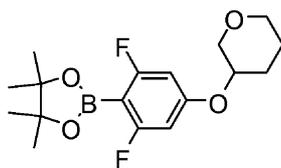


Стадия 1. 3-(3,5-Дифторфенокси)тетрагидро-2Н-пиран



Раствор 3,5-дифторфенола (1,15 г, 8,81 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (0,900 г, 8,81 ммоль), трифенилфосфина (2,31 г, 8,81 ммоль) и DIAD (1,74 мл, 8,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (0-30%). После очищения получено 1,43 г (75,8%) промежуточного соединения в виде бесцветного масла.

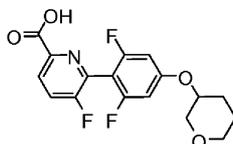
Стадия 2. 3-[3,5-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]тетрагидро-2Н-пиран



К смеси 3-(3,5-дифторфенокси)тетрагидро-2Н-пирана (1,42 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (26 мл) при -78°C медленно с помощью капельной воронки добавляли n-BuLi в гексане (смесь изомеров) (1,6 М, 10,4 мл, 16,6 ммоль). После завершения добавления смесь выдерживали при -78°C в течение 1 ч. Затем одной порцией добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,06 мл, 19,9 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, что давало промежуточное соединение в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=341,2; наблюдаемое: 341,1.

Стадия 3. 6-[2,6-Дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 3-[3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]тетрагидро-2Н-пирана (0,436 г, 1,28 ммоль), метил-6-бром-5-фторпиридин-2-карбоксилата (0,300 г, 1,28 ммоль) и

ДИПЭА (0,67 мл, 3,8 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (0,3 мл) продували азотом, а затем добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (65,5 мг, 0,128 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 40 мин, затем охлаждали и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало метил-6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат.

Метил-6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксилат обрабатывали ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и 1,0 М водным раствором NaOH (2 мл, 2 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли летучие органические растворители и остаток нейтрализовали до pH 5-6 с помощью 1 М HCl. Выпавшее твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, что давало промежуточное соединение в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{17}H_{15}F_3NO_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=354,1; наблюдаемое: 353,9.

Стадия 4. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-((3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (20 мг, 0,042 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,050 ммоль) и NATU (32 мг, 0,084 ммоль) в ДМФА (0,10 мл) и ДИПЭА (22 мкл, 0,13 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (50-100%), что давало промежуточный амид, трет-бутил-((3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-{5-[(6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат.

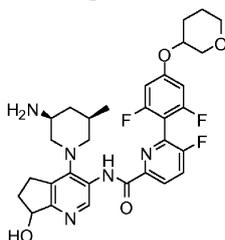
Промежуточный амид, полученный, как описано выше, обрабатывали 4,0 М HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить смесь диастереомеров целевого соединения ((S) и (R) конфигурация тетрагидропирана) в виде белого порошка.

ЖХ/МС расчит. для  $C_{30}H_{33}F_3N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=600,2; наблюдаемое: 600,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,15 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,24 (дд, J=8,7 и 4,2 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,7 и 8,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=10,2 Гц, 2H), 4,46 (м, 4H), 3,78 (м, 1H), 3,52 (м, 3H), 3,31 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,43 (м, 3H), 0,65 (2д, 3H).

Пример 70.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Смесь 3-амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (30 мг, 0,074 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (26 мг, 0,074 ммоль) и NATU (56 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) и ДИПЭА (39 мкл, 0,22 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (50-100%), чтобы получить промежуточный амид, 4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилпиперидин-1-ил]-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат.

Промежуточный амид обрабатывали ТГФ (0,7 мл), MeOH (0,7 мл) и 1,0 М водным раствором NaOH (0,74 мл, 0,74 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин. Удаляли летучие органические рас-

творители. Остаток экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, что давало промежуточный спирт, трет-бутил-((3S,5R)-1-{3-[(6-[2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)-фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточный спирт, полученный выше, обрабатывали 4,0 М HCl в диоксане (1 мл, 5 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), что давало два отдельных диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

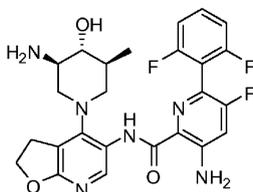
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,204 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=598,3; наблюдаемое: 598,0.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,283 мин, ЖХ/МС рассчит. для C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=598,3; наблюдаемое: 598,0.

Диастереомеры предположительно относят к отдельным 7R и 7S диастереомерам целевого соединения, причем каждый является смесью диастереомеров, имеющих R- и S-конфигурацию тетрагидропиранового кольца.

Пример 71.

3-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Смесь трет-бутил-((3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (62 мг, 0,13 ммоль), 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (48 мг, 0,13 ммоль) и NATU (99 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (0,20 мл, 2,6 ммоль) и ДИПЭА (68 мкл, 0,39 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash®, элюируя EtOAc/смесь изомеров гексана (50-100%), чтобы получить промежуточный амид, трет-бутил-[2-({4-((3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-5-ил}амино}карбонил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил]карбамат.

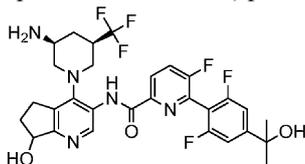
Промежуточный амид, полученный, как описано выше, обрабатывали 4,0 М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить требуемый продукт в виде белого порошка.

ЖХ/МС рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=515,2; наблюдаемое: 515,0.

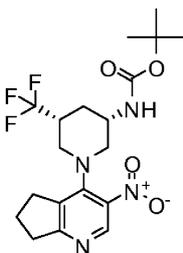
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,98 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (ш.с, 2H), 7,20 (с, 2H), 7,18 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,47 (м, 2H), 1,35 (м, 1H), 0,68 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 72.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. трет-Бутил-[1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-пиперидин-3-ил]карбамат



Смесь 4-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (0,34 г, 1,7 ммоль), цис-трет-бутил-[5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,50 г, 1,9 ммоль) в изопропиловом спирте (1,0 г) и ДИПЭА (1,0 мл, 5,7 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Раствору давали остыть до комнатной температуры, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (колонка 40 г, элюирование 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде бледно-желтого порошка (0,37 г, 50%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=431,2; наблюдаемое: 431,0.

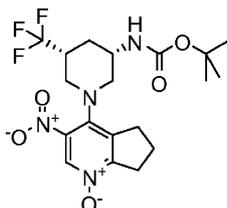
Вещество хроматографировали с использованием хиральной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Lux® Cellulose 4, 21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм; Подвижная фаза: 7% EtOH в смеси изомеров гексана; Скорость потока: 18 мл/мин, изократические условия; Нагрузка колонки: 10 мг/введение; Время хроматографирования: 24 мин), что давало два отдельных энантиомера промежуточного соединения.

Энантиомер 1. Первый пик. Время удерживания 16,2 мин.

Энантиомер 2. Второй пик. Время удерживания 19,1 мин.

Энантиомер 1 предположительно относят к трет-бутил-[(3R,5S)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамату, а энантиомер 2 предположительно относят к трет-бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамату.

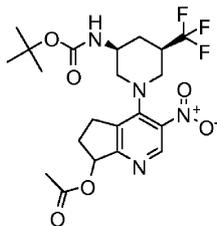
Стадия 2. трет-Бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамат



mCPBA (0,16 г, 0,93 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,16 г, 0,37 ммоль) (второй пик, чистое вещество, полученное с помощью хиральной ВЭЖХ на предыдущей стадии) в ДХМ (2,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водным раствором  $Na_2S_2O_3$ , затем 1 М NaOH, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя оборудование CombiFlash® (колонка 20 г), элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, а затем MeOH/EtOAc (0-30%), что давало 0,10 г (60%) промежуточного соединения в виде красноватого твердого вещества. Также было извлечено 0,033 г непрореагировавшего исходного вещества.

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=447,2; наблюдаемое: 446,9.

Стадия 3. 4-[(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат



Смесь трет-бутил-[(3S,5R)-1-(3-нитро-1-оксидо-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (0,100 г, 0,224 ммоль) в  $As_2O$  (1,5 мл, 16 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Раствору давали остыть до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении при 60°C. Остаток разбавляли EtOAc (5 мл), быстро промывали 1н. раствором NaOH. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы конденсировали

и пропускали через колонку, содержащую 20 г силикагеля, элюируя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана, что давало промежуточное соединение в виде коричневого твердого вещества (0,085 г, 78%).

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{21}H_{28}F_3N_4O_6$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=489,2; наблюдаемое: 489,0.

Стадия 4. 4-[(3S,5R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетат

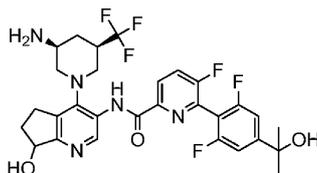


Смесь 3-амино-4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (0,010 г, 0,022 ммоль), 6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (0,0082 г, 0,026 ммоль), NATU (0,022 г, 0,057 ммоль) в ДМФА (0,06 мл) и ДИПЭА (0,011 мл, 0,065 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили 1н. раствором NaOH и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали, что давало промежуточное соединение в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС рассчит. для  $C_{36}H_{40}F_6N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=752,3;

наблюдаемое: 752,0.

Стадия 5. N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид



Смесь 4-[(3S,5R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-3-[(6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-ил}карбонил)амино]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (0,015 г, 0,020 ммоль) в MeOH (0,8 мл), ТГФ (0,8 мл) и 1,0 М водного раствора NaOH (0,8 мл, 0,8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc. Органический экстракт концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 4,0 М HCl в диоксане (0,20 мл, 0,80 ммоль) в течение 20 мин. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 4,5 мл MeOH, нейтрализовали раствором  $NH_4OH$  и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (колонка Waters SunFire™ C18, 19×100 мм, размер частиц 5 мкм, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить два отдельных диастереомера целевого соединения в виде белых порошков.

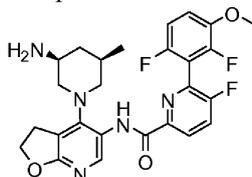
Диастереомер 1. Первый пик. Время удерживания 1,24 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=610,2; наблюдаемое: 610,0.

Диастереомер 2. Второй пик. Время удерживания 1,32 мин, ЖХ/МС рассчит. для  $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=610,2; наблюдаемое: 610,0.

Диастереомеры соответствуют 7R и 7S диастереомерам целевого соединения, N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамиду и N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамиду. Альтернативные энантиомеры, N-{4-[(3R,5S)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид и N-{4-[(3R,5S)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид, получены аналогичным способом, исходя из трет-бутил-[(3R,5S)-1-(3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбамата (Энантиомер 1) из стадии 1.

## Пример 73.

N-{4-[(3S,5R)-3-Амино-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



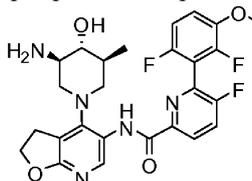
К смеси 6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (232 мг, 0,492 ммоль), трет-бутил-[(3S,5R)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (152 мг, 0,436 ммоль) и НАТУ (513 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли ДИПЭА (298 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (65,9 мг, 29%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=514,2; наблюдаемое: 514,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,42 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 8,20 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 4,55-4,43 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,35 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,39 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,26 (т, J=11,2 Гц, 1H), 1,64-1,51 (м, 1H), 1,41-1,17 (м, 3H), 0,64-0,55 (м, 4H).

## Пример 74.

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид



К смеси 6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (176 мг, 0,372 ммоль), трет-бутил-[(3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (152 мг, 0,317 ммоль) и НАТУ (374 мг, 0,983 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли ДИПЭА (238 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (54 мг, 32%).

ЖХ/МС расчит. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=530,2; наблюдаемое: 530,0.

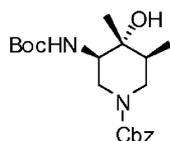
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,18 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 8,18 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 4,53-4,44 (м, 2H), 4,41 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,36 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,10-3,04 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,63 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 1H), 1,66 (ш.с, 2H), 1,48-1,36 (м, 1H), 0,69 (д, J=6,5 Гц, 3H).

## Пример 75.

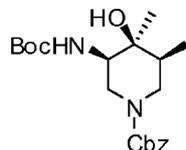
5-Амино-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1. Бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат

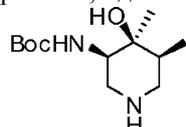


и бензил-(3R,4S,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат



Бензил-(3R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (466 мг, 1,29 ммоль) помещали в высушенный в печи сосуд, оснащенный магнитной мешалкой. Сосуд герметично закрывали мембраной, покрытой ПТФЭ, и держали в атмосфере  $N_2$ . Добавляли раствор  $LaCl_3 \cdot 2LiCl$  в ТГФ (Aldrich, 0,6 М, 6,50 мл, 3,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем охлаждали до  $-10^\circ C$ . Медленно добавляли раствор хлорида метилмагния в ТГФ (3,0 М; 1,30 мл, 3,90 ммоль). После перемешивания при  $-10^\circ C$  в течение 1,5 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и раствор экстрагировали  $EtOAc$  (3 раза). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge<sup>TM</sup> C18, градиентное элюирование смесями  $MeCN$ /вода, содержащими 0,05% ТФУ, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (81 мг, 17%). Время удерживания 2,085 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{20}H_{30}N_2NaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=401,2$ ; наблюдаемое: 401,0; и бензил-(3R,4S,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (100 мг, 21%), время удерживания: 2,247 мин, ЖХ/МС расчит. для  $C_{20}H_{30}N_2NaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=401,2$ ; наблюдаемое: 401,0.

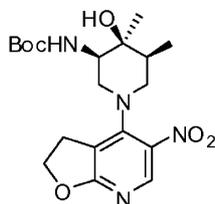
Стадия 2. трет-Бутил-[(3R,4S,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору бензил-(3R,4S,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,265 ммоль) в  $MeOH$  (5,0 мл) при перемешивании добавляли  $Pd$  (10 мас.%) на угле (33 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (под давлением газа в шаре) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали  $MeOH$ ), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (60 мг, 92%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{12}H_{25}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=245,2$ ; наблюдаемое 245,0.

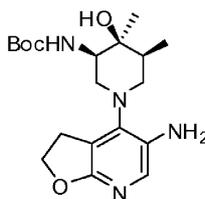
Стадия 3. трет-Бутил-[(3R,4S,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиперидин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд, содержащий 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиперидин (76 мг, 0,26 ммоль) и трет-бутил-[(3R,4S,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат (60 мг, 0,24 ммоль), добавляли  $EtOH$  (2,0 мл), а затем ДИПЭА (114 мг, 0,883 ммоль). Смесь перемешивали при  $110^\circ C$  в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле (0-100%  $EtOAc$  в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого пенящегося твердого вещества (68 мг, 69%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{29}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,2$ ; наблюдаемое: 409,0.

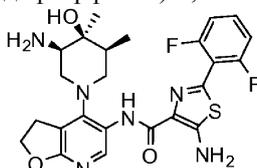
Стадия 4. трет-Бутил-[(3R,4S,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3R,4S,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (68 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли Pd (10 мас.%) на угле (25 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (под давлением газа в шаре) в течение 6 ч. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали MeOH), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (62 мг, 98%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{31}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=379,2; наблюдаемое: 379,0.

Стадия 5. 5-Амино-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



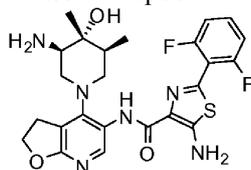
К смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,21 ммоль), трет-бутил-[(3R,4S,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамата (62 мг, 0,16 ммоль) и HATU (196 мг, 0,515 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (123 мг, 0,952 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (25 мг, 29%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,0.

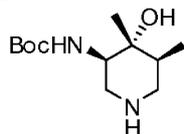
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,34 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,64-7,46 (м, 3H), 7,24 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,47 (т, J=9,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,37 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,87-2,79 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,63 (дд, J=10,8, 4,6 Гц, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,39 (ш.с, 2H), 0,98 (с, 3H), 0,73 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 76.

5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



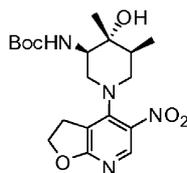
Стадия 1. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору бензил-(3R,4R,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (81 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (4,0 мл) при перемешивании добавляли Pd (10 мас.%) на угле (29 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (под давлением газа в шаре) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали MeOH), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (46 мг, 88%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{12}H_{25}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=245,2; наблюдаемое: 245,0.

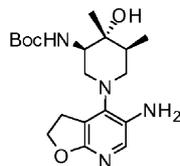
Стадия 2. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамат



В сосуд, содержащий 4-йод-5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин (59 мг, 0,20 ммоль) и трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат (46 мг, 0,19 ммоль), добавляли EtOH (2,0 мл), а затем ДИПЭА (100 мг, 0,772 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана), что давало промежуточное соединение в виде желтого пенящегося твердого вещества (51 мг, 67%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{29}N_4O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,2; наблюдаемое: 409,0.

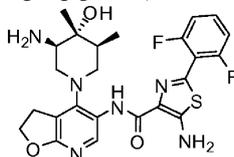
Стадия 3. трет-Бутил-[(3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил-[(3R,4R,5S)-4-гидрокси-4,5-диметил-1-(5-нитро-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил]карбамата (51 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли Pd (10 мас.%) на угле (19 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (под давлением газа в шаре) в течение 6 ч. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (элюировали MeOH), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей стадии реакции без дополнительной очистки (44 мг, 92%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{19}H_{31}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=379,2; наблюдаемое: 379,0.

Стадия 4. 5-Амино-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид



К смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (55 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-[(3R,4R,5S)-1-(5-амино-2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-гидрокси-4,5-диметилпиперидин-3-ил]карбамата (44 мг, 0,12 ммоль) и HATU (134 мг, 0,353 ммоль) добавляли ДМФА (2,0 мл), а затем ДИПЭА (86 мг, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (2,0 мл), а затем ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge™ C18, градиентное элюирование смесями MeCN/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 30 мл/мин), чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 34%).

ЖХ/МС расчит. для  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=517,2; наблюдаемое: 517,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 9,17 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,21 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,37 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,77-2,64 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,46 (ш.с, 2H), 0,92 (с, 3H), 0,71 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример А. Анализ ферментов Pim.

Анализ киназ Pim1 и Pim3: реакции (объем 20 мкл) проводили на белых 384-луночных полистирольных планшетах, на которые наносили 0,8 мкл соединения/ДМСО в реакционном буферном растворе (50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01% Твин-20, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% БСА, 5 мМ ДТТ), содержащем 0,05 мкМ субстрата меченного биотином пептида BAD (AnaSpec 62269), 1 мМ АТФ и 2,5 пМ фермента Pim1 (Invitrogen PV3503) или 1,25 пМ фермента Pim3 (Millipore 14-738), в течение 1 ч при 25°C. Реакции останавливали добавлением 10 мкл останавливающего буфера (150 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 75 мМ ЭДТА, 0,01% Твин-20, 0,3% БСА) с добавкой антитела к фосфо-Bad (Ser112) (Cell Signaling 9291), разбавленного в 666 раз, и донорных гранул со стрептаведином (PerkinElmer 6760002) вместе с акцепторными гранулами с белком А (PerkinElmer 6760137), каждые с концентрацией 15 мкг/мл. Добавление останавливающего буфера с гранулами и прекращение реакций выполняли при слабом освещении. Перед

использованием для прекращения реакций останавливающий буфер с гранулами предварительно выдерживали в течение 1 ч в темноте при комнатной температуре. После прекращения реакций планшеты выдерживали в течение 1 ч в темноте при комнатной температуре, затем считывали при помощи планшет-ридера PHERAstar FS (BMG Labtech) при слабом освещении.

Анализ киназы Pim2: реакции (объем 20 мкл) проводили на белых 384-луночных полистирольных планшетах, на которые наносили 0,8 мкл соединения/ДМСО в реакционном буферном растворе (50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01% Твин-20, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% БСА, 5 мМ ДТТ), содержащем 0,05 мкМ субстрата меченного флуоресцеином пептида CREBtide (Invitrogen PV3508), 1 мМ АТФ и 1 нМ фермента (Invitrogen PV3649), в течение 2 ч при 25°C. Реакции останавливали добавлением 10 мкл разбавляющего буфера TR-FRET (Invitrogen PV3574) с 30 мМ ЭДТА и 1,5 нМ антитела к LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). После 30 мин выдерживания при комнатной температуре планшеты считывали при помощи планшет-ридера PHERAstar FS (BMG Labtech).

Соединения изобретения, имеющие IC<sub>50</sub>, равную 2 мкМ или менее, при исследованиях на активность к PIM-киназе в условиях анализа, представленных выше, считаются активными.

Хотя вышеприведенные *in vitro* анализы проводятся при концентрации АТФ 1 мМ, для соединений также можно оценить эффективность и *in vitro* активность относительно PIM-мишеней, используя условия K<sub>m</sub>, где концентрацию АТФ устанавливают равной величине K<sub>m</sub>, и анализ является более чувствительным к активности ингибирования PIM.

Пример В. Клеточные анализы Pim.

Одно или более соединений изобретения исследовали на активность ингибирования PIM в соответствии по меньшей мере с одним из нижеперечисленных клеточных анализов. Соединения изобретения, имеющие IC<sub>50</sub>, равную 10 мкМ или менее, при исследовании на активность в отношении PIM-киназы в условиях клеточных анализов, описанных ниже, предполагаются и считаются активными.

Исследования пролиферации клеток с участием Pim.

Клетки KG-1A приобретены у ATCC (Манассас, Виргиния), а клетки KMS.12.BM приобретены у NIBIO, банк клеток JCRB (Токио, Япония), их хранили в рекомендуемой питательной среде для культур RPMI, 10% ФБС (среда Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки) и IMDM, 20% ФБС (среда Iscove's Modified Dulbecco's (MDM) с 20% фетальной бычьей сыворотки) (Mediatech, Манассас, Виргиния) соответственно. Для измерения антипролиферативной активности исследуемых соединений обе клеточные линии высевали вместе с питательной средой (2×10<sup>3</sup> клеток/луночка/в 200 мкл) на 96-луночный полистирольный планшет со сверхнизким связыванием (Costar®) в присутствии или в отсутствие исследуемых соединений с различными концентрациями. Затем через 4 дня к культуре клеток добавляли [<sup>3</sup>H]-тимидин, 1 мкКи/10 мкл/луночка (PerkinElmer, Бостон, Массачусетс) на дополнительные 16 ч, после чего введенную радиоактивность отделяли фильтрованием с помощью коллектора клеток Packard Microplate с водой через предварительно смоченные фильтровальные пластины GF/B из стекловолокна, содержащие 0,3% полиэтиленimina (Packard Bioscience/PerkinElmer, Бостон, Массачусетс). Планшет анализировали, измеряя сцинтилляцию жидкости с помощью сцинтилляционного счетчика TopCount® (PerkinElmer). Определение IC<sub>50</sub> выполняли с помощью аппроксимации кривой зависимости ингибирования (в процентах) от логарифма концентрации ингибитора, используя программное обеспечение GraphPad Prism® 5.0.

Исследования передачи сигнала Pim по уровню pBAD.

Клетки KG-1A приобретены у ATCC (Манассас, Виргиния), а клетки KMS.12.BM приобретены у NIBIO, банк клеток JCRB (Токио, Япония), их хранили в рекомендуемой питательной среде для культур RPMI, 10% ФБС и IMDM, 20% ФБС (Mediatech, Манассас, Виргиния) соответственно. Для измерения активности ингибирования pBAD соединениями обе клеточные линии высевали вместе с питательной средой (1×10<sup>6</sup>/луночка/100 мкл для KG1A и 4×10<sup>5</sup> клеток/луночка/в 100 мкл для KMS12BM) в 96-луночные полипропиленовые планшеты с V-образным дном (Matrix, Thermo Fisher, США) и выдерживали 30 мин при 37°C для установления передачи сигнала в клетках, вызванной обработкой. Добавляли исследуемые соединения в подходящем концентрационном интервале и дополнительно выдерживали в течение 2,5 ч для клеток KMS.12.BM и в течение 4 ч для клеток KG1-A. Планшеты центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 мин и надосадочные жидкости аспирировали. К осадкам добавляли 100 мкл лизисного буферного раствора с ингибиторами протеазы (Cell Signaling Technologies, Данверс, Массачусетс, Sigma, St Louis MO, EMD, США), хорошо перемешивали и помещали на лед на 30 мин. Лизаты замораживали на ночь при -80°C. Для измерения активности pBAD использовали набор для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) для изучения передачи сигнала в клетке (Cell Signaling Path Scan phosphor pBAD ELISA). 50 мкл лизата исследовали согласно протоколу ELISA и анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения для планшет-ридера SpectraMax® M5 (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Определение IC<sub>50</sub> выполняли с помощью аппроксимации кривой зависимости ингибирования (в процентах) от логарифма концентрации ингибитора, используя программное обеспечение GraphPad Prism® 5.0.

Данные, полученные для соединений примеров с использованием способов, описанных в Примере А, представлены в таблице.

Данные анализа ферментов Pim

Пример	Pim1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Pim2 IC <sub>50</sub> (нМ)	Pim3 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	+	277	+
2	>40	>2000 <sup>1</sup>	>40
3	+	+	+
4	+	>2000	+
5	+	+	+
6	+	>2000	+
7	+	+	+
8	+	>2000	+
9	+	+	+
10	+	++	+
11	+	++	+
12	+	+	+
13	+	>2000	+
14	+	+	+
15 (Диастереомер 1)	+	+	+
15 (Диастереомер 2)	+	+	+
16 (Диастереомер 1)	+	>2000	+
16 (Диастереомер 2)	+	>2000	+
17	+	++	+
18 (Диастереомер 1)	+	++	+
18 (Диастереомер 2)	+	++	+
19 (Диастереомер 1)	+	>2000	++
19 (Диастереомер 2)	+	++	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22 (Диастереомер 1)	+	++	+
22 (Диастереомер 2)	+	+	+
23 (Диастереомер 1)	+	+	+
23 (Диастереомер 2)	+	+	+
24	+	>2000	+
25	+	+	+
26	+	>2000	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	++	+
30	+	++	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	++	+
34	+	>2000	+

35	>40	>2000 <sup>2</sup>	>40
36	+	+	+
37 (смесь диастереомеров)	+	+	+
37 (Диастереомер 1)	+	+	+
37 (Диастереомер 2)	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44 (Диастереомер 1)	+	+	+
44 (Диастереомер 2)	+	+	+
45 (Диастереомер 1)	+	+	+
45 (Диастереомер 2)	+	+	+
46 (Диастереомер 1)	+	+	+
46 (Диастереомер 2)	+	+	+
47 (Диастереомер 1)	+	+	+
47 (Диастереомер 2)	+	+	+
48 (Диастереомер 1)	+	++	+
48 (Диастереомер 2)	+	+	+
49 (Диастереомер 1)	+	+	+
49 (Диастереомер 2)	+	+	+
50	+	++	+
51 (Диастереомер 1)	+	+	+
51 (Диастереомер 2)	+	+	+
52	+	+	+
53 (Диастереомер 1)	+	+	+
53 (Диастереомер 2)	+	+	+
54 (Диастереомер 1)	+	+	+
54 (Диастереомер 2)	+	+	+
55 (Диастереомер 1)	+	++	+
55 (Диастереомер 2)	+	+	+

56 (Диастереомер 1)	+	+	+
56 (Диастереомер 2)	+	+	+
57	+	++	+
58 (Диастереомер 1)	+	++	+
58 (Диастереомер 2)	+	++	+
59 (Диастереомер 1)	+	++	+
59 (Диастереомер 2)	+	++	+
60 (Диастереомер 1)	+	++	+
60 (Диастереомер 2)	+	++	+
61 (Диастереомер 1)	+	>2000	>40
61 (Диастереомер 2)	+	++	+
62 (Диастереомер 1)	+	++	+
62 (Диастереомер 2)	+	++	+
63 (Диастереомер 1)	+	+	+
63 (Диастереомер 2)	+	+	+
63 (Диастереомер 3)	+	+	+
63 (Диастереомер 4)	+	+	+
64 (Диастереомер 1)	+	+	+
64 (Диастереомер 2)	+	+	+
65	+	+	+
66 (Диастереомер 1)	+	+	+
66 (Диастереомер 2)	+	+	+
67 (Диастереомер 1)	+	+	+
67 (Диастереомер 2)	+	+	+
68 (Диастереомер 1)	+	+	+
68 (Диастереомер 2)	+	+	+
69	+	+	+
70 (Диастереомер 1)	+	+	+
70 (Диастереомер 2)	+	+	+
71	+	+	+
72 (Диастереомер 1)	+	+	+
72 (Диастереомер 2)	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+

+++ 1000 нМ<IC<sub>50</sub>≤10000 нМ;

++ 100 нМ<IC<sub>50</sub>≤1000 нМ;

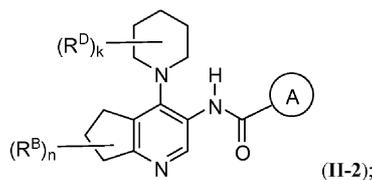
+ IC<sub>50</sub>≤100 нМ.

<sup>1, 2</sup> Соединение 2 ингибировало Pim2 (100 нМ<IC<sub>50</sub>≤1000 нМ), и соединение 35 ингибировало Pim2 (1000 нМ<IC<sub>50</sub>≤10000 нМ) при концентрации АТФ, равной K<sub>m</sub>, а не концентрации, равной 1 мМ.

Для специалистов в данной области из предыдущего описания будут очевидны различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе. Предполагается, что такие модификации также попадают в рамки прилагаемой формулы изобретения. Каждое упоминание, включая, без ограничения, все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем описании, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (II-2)

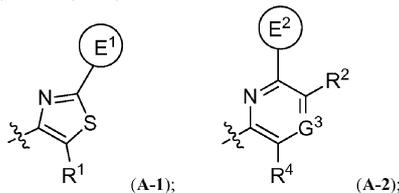


или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $n$  равно 0, 1, 2 или 3;

$k$  равно 0, 1, 2 или 3;

кольцо А имеет формулу (А-1) или (А-2):



где  $E^1$  и  $E^2$  представляют собой кольца;

кольцо  $E^1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^E$ ;

кольцо  $E^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^E$ ;

$G^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$R^1$  выбран из H, F и  $NH_2$ ;

$R^2$  выбран из H, галогена и CN;

$R^3$  выбран из H, галогена и CN;

$R^4$  выбран из H, F и  $NH_2$ ;

каждый  $R^B$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a1}$  и оксо;

каждый  $R^D$  независимо выбран из  $Cy^D$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

каждый  $R^E$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , где вышеупомянутый  $C_{1-6}$ алкильный заместитель  $R^E$  независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$Cy^D$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{e3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила и CN.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 0.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 1.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $OR^{a1}$ .

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из CN, OH, метокси и оксо.

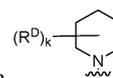
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из CN, OH и метокси.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^D$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^D$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $OR^{a2}$  и  $NR^{c2}R^{d2}$ .

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^D$  независимо выбран из метила, OH и  $NH_2$ .

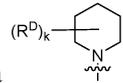
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа

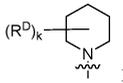


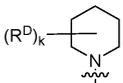
представляет собой пиперидин-1-ил, замещенный в положении 3 аминогруппой.

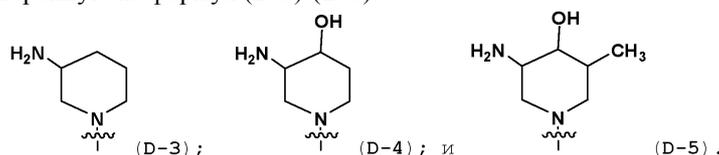
11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором атом углерода в положении 3 кольца пиперидин-1-ила имеет S-конфигурацию.

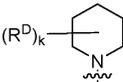
12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором атом углерода в положении 3 кольца пиперидин-1-ила имеет R-конфигурацию.

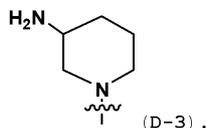
13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой (3S)-аминопиперидин-1-ил, (3R,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3R,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3R,4R,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3R,4S,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил или (3R,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил.

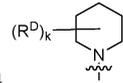
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой (3R)-аминопиперидин-1-ил, (3S,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидинил, (3S,4R,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3S,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил, (3S,4S,5R)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил или (3S,4S,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидинил.

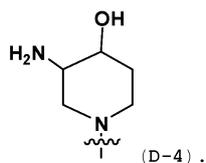
15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой группу, выбранную из формул (D-3)-(D-5):

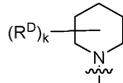


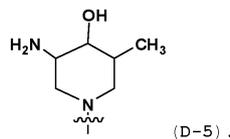
16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой группу формулы (D-3)



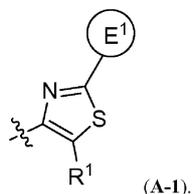
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой группу формулы (D-4)



18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа  представляет собой группу формулы (D-5)



19. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А имеет формулу (A-1)



20. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из H и NH<sub>2</sub>.

21. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>1</sup> представляет собой фенил, 2,6-дизамещенный заместителями, независимо выбранными из R<sup>E</sup>.

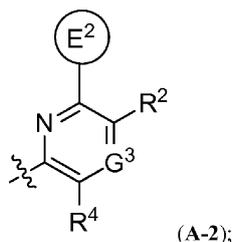
22. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>E</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CN, OR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

23. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>E</sup> независимо выбран из галогена.

24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>1</sup> представляет собой 2,6-дигалогензамещенный фенил.

25. Соединение по п.24 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>1</sup> представляет собой 2,6-дифторфенил.

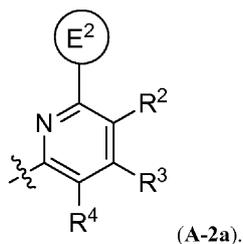
26. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А имеет формулу (A-2)



27. Соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемая соль, где G<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3</sup>.

28. Соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемая соль, где G<sup>3</sup> представляет собой N.

29. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А имеет формулу (A-2a)



30. Соединение по любому из пп.26-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H или галоген.

31. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой F.

32. Соединение по любому из пп.26, 27 и 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой N.

33. Соединение по любому из пп.26-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> выбран из H и NH<sub>2</sub>.

34. Соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>2</sup> представляет собой фенил, 2,6-дизамещенный заместителями, независимо выбранными из R<sup>E</sup>.

35. Соединение по любому из пп.26-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>E</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CN, OR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

36. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>E</sup> независимо выбран из галогена.

37. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>2</sup> представляет собой 2,6-дигалогензамещенный фенил.

38. Соединение по п.37 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E<sup>2</sup> представляет собой 2,6-дифторфенил.

39. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей:

N-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-N-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-N-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

5-амино-N-{4-[3-аминопиперидин-1-ил]-7-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-2-









циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-  
 пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7R)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-  
 пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-(7S)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-  
 пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-  
 циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-(7R)-7-гидрокси-6,7-  
 дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-5-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил]-(7S)-7-гидрокси-6,7-дигидро-  
 5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента-  
 [b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид;  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-(7R)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-  
 циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-  
 карбоксамид и  
 N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-(7S)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-  
 циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-[2,6-дифтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-5-фторпиридин-2-  
 карбоксамид.

41. Соединение по п.1, представляющее собой N-{4-[(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил]-7-  
 гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-  
 карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

42. Соединение по п.1, представляющее собой N-{4-[3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-  
 7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-  
 карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

43. Соединение по п.1, представляющее собой N-{4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-  
 метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-  
 фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

44. Соединение по п.1, представляющее собой N-{4-[(3R,4R,5S,7R)-3-амино-4-гидрокси-5-  
 метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-  
 фторпиридин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

45. Соединение по п.1, представляющее собой соединение N-{4-[(3R,4R,5S,7S)-3-амино-4-гидрокси-  
 5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-  
 5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

46. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать Pim1, Pim2 и Pim3  
 ферменты, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-45 или  
 его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ ингибирования ферментов Pim1, Pim2 или Pim3, включающий приведение в контакт  
 фермента с соединением по любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой солью или фарма-  
 цевтической композиции по п.46.

48. Способ лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с повышенным  
 уровнем экспрессии или активности по меньшей мере одной из Pim1, Pim2 и Pim3, включающий введе-  
 ние пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по  
 любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции  
 по п.46.

49. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, тера-  
 певтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-45 или его фармацевтически при-  
 емлемой соли или фармацевтической композиции по п.46.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, при котором активируется  
 экспрессия или активность по меньшей мере одной из Pim1, Pim2 и Pim3.

51. Способ по любому из пп.49 или 50, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, при ко-  
 тором активируется онкоген.

52. Способ по любому из пп.49-51, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, при кото-  
 ром активируются протоонкогенный белок Мус или регулятор апоптоза BCL2.

53. Способ по любому из пп.49-52, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опу-  
 холь или гематологический рак.

54. Способ по любому из пп.49-53, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предста-  
 тельной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки,  
 рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы или

шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркому, рак мочевого пузыря, лимфому, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина или множественную миелому.

55. Способ лечения миелопролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.46.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию, существенный тромбоцитоз, хронический миелолейкоз, миелофиброз, первичный миелофиброз, миелофиброз с миелоидной метаплазией, пост-истинную полицитемию/эссенциальную тромбоцитемию миелофиброза, пост-эссенциальную тромбоцитемию миелофиброза или пост-истинную полицитемию миелофиброза.

57. Способ лечения иммунного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.46, где иммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аллергию, пищевую аллергию, астму, волчанку, воспалительные заболевания кишечника или язвенный колит.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что иммунное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

59. Способ лечения атеросклероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.46.

60. Способ уменьшения ангиогенеза или метастазирования опухолей, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-45 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.46.

