

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191548** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.09.30

(54) ИНГИБИТОРЫ ПЛАЗМЕННОГО КАЛЛИКРЕИНА ЧЕЛОВЕКА

(31) **62/235,754**

(32) **2015.10.01**

(33) **US**

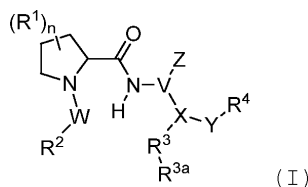
(62) **201890862; 2016.09.30**

(71) Заявитель:
**БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Кумар В. Сатиш, Чжан Вэйхэ, Вогети
Лакшминараяна (US)**

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

(57) Описаны соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. Указанные соединения являются ингибиторами плазменного калликреина. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по данному изобретению, и способы, включающие применение соединений и композиций соединений по данному изобретению при лечении и предупреждении заболеваний и патологических состояний, характеризующихся нежелательной активностью плазменного калликреина.



A1

202191548

202191548

A1

ИНГИБИТОРЫ ПЛАЗМЕННОГО КАЛЛИКРЕИНА ЧЕЛОВЕКА**РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/235754, поданной 1 октября 2015 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сериновые протеазы образуют крупнейшую и наиболее хорошо изученную группу протеолитических ферментов. Их важная роль в физиологических процессах распространяется на такие разнообразные области, как коагуляция крови, фибринолиз, активация комплемента, воспроизводство, пищеварение и высвобождение физиологически активных пептидов. Многие из указанных жизненных процессов начинаются с расщепления одной пептидной связи или нескольких пептидных связей в белке-предшественнике или в пептидах-предшественниках. Последующие реакции или каскады ограниченного протеолиза участвуют в свертывании крови, фибринолизе и активации комплемента. Биологические сигналы, запускающие такие каскады, можно контролировать, а также усиливать. Аналогично, контролируемый протеолиз может блокировать или инактивировать белки или пептиды посредством расщепления одинарной связи.

Калликреины представляют собой подгруппу сериновых протеаз. У людей плазменный калликреин (*KLKB1*) не имеет известных гомологов, тогда как тканевые калликреин-связанные пептидазы (*KLK*) кодируют семейство из пятнадцати близкородственных сериновых протеаз. Плазменный калликреин участвует во многих каскадах, связанных с внутренним путем коагуляции, воспаления и системой комплемента.

Коагуляция представляет собой процесс, посредством которого образуются сгустки крови, например, для остановки кровотечения. Физиология коагуляции является достаточно сложной, поскольку она включает два отдельных первоначальных пути, которые сходятся в конечном общем пути, приводящем к образованию сгустка. В конечном общем пути протромбин превращается в тромбин, который,

в свою очередь, преобразует фибриноген в фибрин, который является основным строительным блоком для поперечно-сшитых фибриновых полимеров, образующих гемостатическую пробку. Из двух первоначальных путей до конечного общего пути, первый путь известен как контактная активация или внутренний путь, а другой известен как путь тканевого фактора или внешний путь.

Внутренний путь начинается с образования первичного комплекса на коллагене из высокомолекулярного кининогена (HMWK), прекалликреина и FXII (фактор XII; фактор Хагемана). Прекалликреин превращается в калликреин, а FXII активируется до FXIIa. Затем FXIIa превращает фактор XI (FXI) в FXIa, а FXIa, в свою очередь, активирует фактор IX (FIX), который вместе со своим кофактором FVIIIa образует комплекс «теназы», который активирует фактор X (FX) до FXa. Именно FXa отвечает за превращение протромбина в тромбин в конечном общем пути.

Прекалликреин, неактивный предшественник плазменного калликреина, синтезируется в печени и циркулирует в плазме, связанной с HMWK, или в виде свободного зимогена. Прекалликреин расщепляется активированным фактором XII (FXIIa), высвобождая активированный плазменный калликреин (PK). Активированный плазменный калликреин проявляет эндопептидазную активность в отношении пептидных связей после аргинина (предпочтительно) и лизина. Затем PK образует дополнительный FXIIa в цикле обратной связи, который, в свою очередь, активирует фактор XI (FXI) до FXIa для соединения с общим путем. Хотя первоначальная активация внутреннего пути осуществляется небольшим количеством FXIIa, активирующим небольшое количество PK, затем следует обратная активация FXII под действием PK, который регулирует степень активации внутреннего пути и, следовательно, последующей коагуляции. Hathaway, W. E., et al. (1965) *Blood* 26:521-32.

Активированный плазменный калликреин также расщепляет HMWK с высвобождением мощного сосудорасширяющего пептида брадикинина. Он также может расщеплять многие неактивные белки-предшественники с образованием активных продуктов, таких как плазмин (из плазминогена) и урокиназа (из проурокиназы). Плазмин, регулятор коагуляции, протеолитически расщепляет фибрин

на продукты разложения фибрина, которые подавляют избыточное образование фибрина.

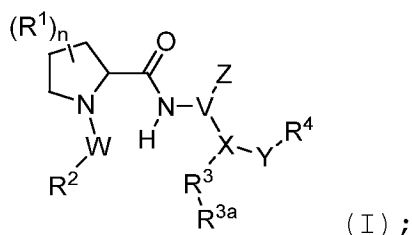
Пациенты, страдающие от острого инфаркта миокарда (MI), демонстрируют клинические данные наличия состояния гиперкоагуляции (ускоренного образования сгустков). Такая гиперкоагуляция парадоксальным образом дополнительно усугубляется у пациентов, проходящих фибринолитическую терапию. У пациентов, проходящих такое лечение, наблюдают повышенное образование тромбина, измеренное по уровню комплекса тромбина-антитромбина III (ТАТ), по сравнению с и без того высокими уровнями, наблюдаемыми у пациентов, принимающих только гепарин. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33. Повышение тромбина предположительно возникает в результате плазмин-опосредованной активации внутреннего пути вследствие прямой активации FXII под действием плазмина.

Вызванная фибринолизом гиперкоагуляция приводит не только к повышенной частоте реокклюзии, но и возможно отвечает, по меньшей мере отчасти, за невозможность обеспечения полного фибринолиза сгустка (тромба), что является главным недостатком фибринолитической терапии (Keeley, E. C. et al. (2003) *Lancet* 361: 13-20). Другой проблемой фибринолитической терапии является сопутствующий повышенный риск внутричерепного кровоизлияния. Menon, V. et al. (2004) *Chest* 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22. Следовательно, большую практическую значимость будет иметь вспомогательная антикоагулянтная терапия, не повышающая риск кровотечения, но ингибирующая образование нового тромбина.

Таким образом, существует потребность в разработке дополнительных ингибиторов РК, которые могут смещать баланс фибринолиза/тромбоза закупоривающего тромба в сторону растворения, тем самым ускоряя реперфузию и ослабляя состояние гиперкоагуляции, предотвращая повторное образование тромба и реокклюзию сосуда.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах данного изобретения предложены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли:



где, независимо для каждого случая:

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OR}^c$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, галоген, галогеналкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$ или $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$; или два геминальных R^1 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой $-\text{C}(\text{O})-$; или два вицинальных или геминальных R^1 вместе образуют необязательно замещенное конденсированное или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

W представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил) алкил или (гетероциклоалкил) алкил;

V представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

Z отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$, $-\text{NHS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$ и $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^c)$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O}(\text{алкил}))-$, $-\text{C}(\text{N}_3)-$, $-\text{C}(\text{CN})-$, $-\text{C}(\text{NO}_2)-$, $-\text{C}(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a)-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]-$, $-\text{C}[\text{S}(\text{O})(\text{OR}^c)]-$, $-\text{C}[-$

$S(O)_2(OR^c)-$, $-C[-SO_2NR^cR^d]-$, $-C(\text{галоген})-$, $-C(\text{алкил})-$, $-C(\text{(циклоалкил) алкил})-$, $-C(\text{алкенил})-$, $-C(\text{алкинил})-$ или $-C(\text{аралкил})-$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, алкокси, арила, гетероарила, арилокси, амино, аминоалкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)$ алкила, $-SO_2$ алкила, $-SO_2NH_2$, циклоалкила, $-(CH_2)_rOR^a$, $-NO_2$, $-(CH_2)_rNR^aR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2$ алкила, $-NR^aSO_2R^a$, $-S(O)_pR^a$, $-(CF_2)_rCF_3$, $-NHCH_2R^a$, $-OCH_2R^a$, $-SCH_2R^a$, $-NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $-O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ или $-S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$;

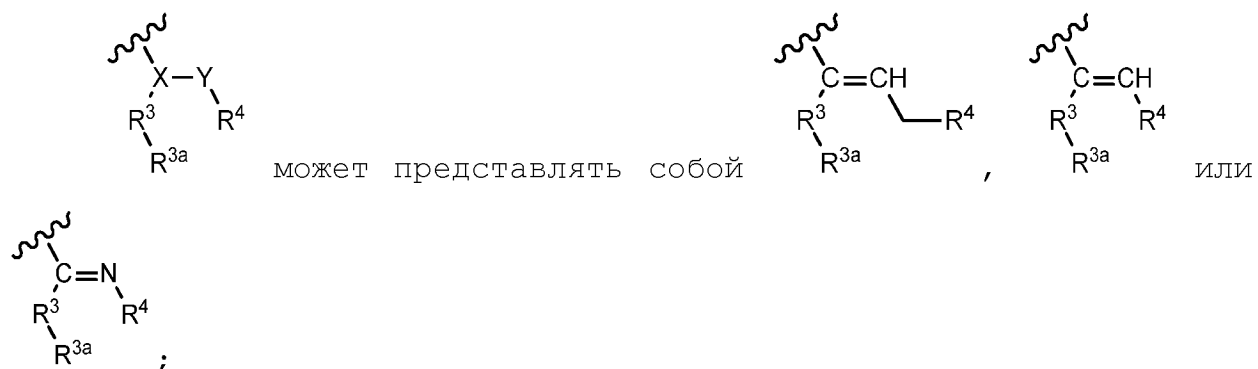
Y представляет собой связь; или $-Y-R^4$ представляет собой необязательно замещенный алкилен- R^4 , $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N(\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N(\text{алкил})-R^4$, $-N(\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N((\text{циклоалкил) алкил})-R^4$, гетероциклил- R^4 , $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$;

R^4 представляет собой водород, гидроксигруппу, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, (циклоалкил) алкил, $-CH_2OH$, $-CH(\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH(\text{алкил})_2$, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, $-CH_2S(\text{алкил})$, амино или циано; или $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ конденсирован с 4-положением кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца с необязательными заместителями; или

если R^3 представляет собой фенил, R^4 может представлять собой $-NR^a-$, конденсированный в орто-положении с X в указанном фениле;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, аралкил, (циклоалкил) алкил, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ или $-SO_2NR^cR^d$;

R^c и R^d в каждом случае независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, $-C(O)$ алкил или $-S(O)_p$ (алкил); или R^c и R^d могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;



r равен 0, 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число от 0 до 6; и

p равен 0, 1 или 2.

В некоторых аспектах данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина. Указанный способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, для обеспечения лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина. В одном из вариантов реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния после фибринолитического лечения, стенокардии, отека,

ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови при сердечно-легочном шунтировании, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической дегенерации желтого пятна, возрастного отека желтого пятна, возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативной ретинопатии, невропатии, гипертензии, отека головного мозга, повышенной экскреции альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны ингибиторы плазменного калликреина, пригодные в терапевтических способах и композициях, подходящих для применения для ликвидации или уменьшения различных форм ишемии, включая, но не ограничиваясь ими, периоперационную кровопотерю, ишемию головного мозга, возникновение системной воспалительной реакции и/или реперфузионное повреждение, например, реперфузионное повреждение, связанное с ишемией головного мозга или очаговой ишемией головного мозга. Периоперационная потеря крови возникает в результате инвазивных хирургических операций, которые приводят к контактной активации компонентов комплемента и систем коагуляции/фибринолиза. Ингибиторы калликреина могут быть использованы для снижения или предупреждения периоперационной кровопотери и системной воспалительной реакции у пациентов, подверженных инвазивным хирургическим операциям, особенно операциям кардиоторакальной хирургии. Ингибиторы калликреина также могут быть использованы для уменьшения или предупреждения ишемии и инсульта головного мозга и/или реперфузионного повреждения, связанного с ишемией головного мозга. Они также могут предупреждать неврологические и когнитивные расстройства, связанные с инсультом, кровопотерей и ишемией головного мозга, например, с событиями, не связанными с хирургическим вмешательством. Дополнительные примеры применения ингибиторов калликреина включают педиатрическую кардиохирургию, трансплантацию легких, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и ортотопическую трансплантацию печени для уменьшения или предупреждения инсульта во время указанных

операций, а также для уменьшения или предупреждения инсульта во время аортокоронарного шунтирования (CABG) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО).

Определения

Термины в единственном числе в данном контексте относятся к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере одному) грамматическому объекту. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «гетероатом» известен в данной области техники и относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода. Иллюстративные гетероатомы включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен, и альтернативно кислород, азот или серу.

Термин «алкил» в данном контексте представляет собой специальный термин и относится к насыщенным алифатическим группам, включая неразветвленные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В некоторых вариантах реализации изобретения неразветвленный или разветвленный алкил содержит около 30 или менее атомов углерода в скелете (например, C_1 - C_{30} для неразветвленной цепи, C_3 - C_{30} для разветвленной цепи) и альтернативно около 20 или менее, или 10 или менее. В некоторых вариантах реализации термин «алкил» относится к C_1 - C_{10} неразветвленной алкильной группе. В некоторых вариантах реализации термин «алкил» относится к C_1 - C_6 неразветвленной алкильной группе. В некоторых вариантах реализации термин «алкил» относится к C_3 - C_{12} разветвленной алкильной группе. В некоторых вариантах реализации термин «алкил» относится к C_3 - C_8 разветвленной алкильной группе. Иллюстративные примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин «циклоалкил» означает моно- или бициклические, или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых содержит от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы

содержат 5-12 атомов углерода в кольцевой структуре и могут содержать 6-10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно, циклоалкил представляет собой (C₃-C₇) циклоалкил, который представляет собой моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком, содержащим от одного до трех дополнительных атомов углерода (т.е. мостиковой группой формулы $-(CH_2)_w-$, где w равен 1, 2 или 3). Иллюстративные примеры бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. Циклоалкильные группы являются необязательно замещенными. В некоторых вариантах реализации конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где конденсированный бициклический циклоалкил является необязательно замещенным.

Термин «циклоалкилалкил» в данном контексте относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Примером циклоалкилалкила является циклогексилметильная группа.

Термин «гетероциклил» в данном контексте относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать один или более элементов ненасыщенности, во избежание неопределенности, указанная степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы, и которые содержат от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. В качестве иллюстративного примера, который не следует толковать как ограничение объема данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридирил, азиририл, оксиранил, тииранил, тииренил, диоксиранил, диазиририл, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиетанил, тиетил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиетанил, дитиетил, диоксаланил, оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил. Гетероциклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными ниже.

Термин «гетероциклоалкилалкил» в данном контексте относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклильными) группами.

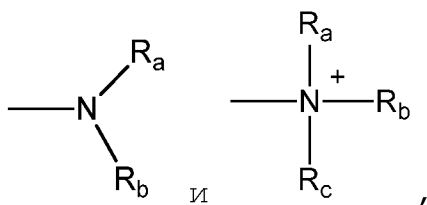
Термин «алкенил» в данном контексте означает

неразветвленный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, образованную посредством удаления двух атомов водорода. Иллюстративные примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил. Ненасыщенная связь (-и) алкенильной группы может быть расположена в любом месте указанного фрагмента и может иметь конфигурацию (Z) или (E) вокруг двойной связи (-ей).

Термин «алкинил» в данном контексте означает неразветвленный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Иллюстративные примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин «алкилен» известен в данной области техники и в данном контексте относится к бирадикалу, полученному посредством удаления двух атомов водорода алкильной группы, описанной выше. В одном из вариантов реализации изобретения алкилен относится к дизамещенному алкану, т.е. к алкану, замещенному в двух положениях заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано или т.п. То есть в одном варианте реализации «замещенный алкил» представляет собой «алкилен».

Термин «амино» является специальным термином и в данном контексте относится к незамещенным и замещенным аминам, например, к фрагменту, который может быть представлен следующими общими формулами:



где R_a , R_b и R_c , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$, или R_a и R_b вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R_d представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и x равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 8. В некоторых вариантах реализации только один из R_a или R_b может представлять собой карбонил, например, R_a , R_b и атом азота вместе не образуют имид. В других вариантах реализации R_a и R_b (и необязательно R_c), каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил или $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$. В некоторых вариантах реализации термин «амино» относится к $-\text{NH}_2$.

Термин «амидо» в данном контексте означает $-\text{NHC}(=\text{O})$, где амидо-группа связана с исходным молекулярным фрагментом через атом азота. Примеры амидо-группы включают алкиламида, такой как $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})$.

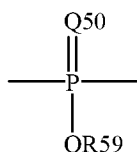
Термин «ацил» является специальным термином и в данном контексте относится к любой группе или радикалу формулы $\text{RCO}-$, где R представляет собой любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, аралкил и гетероаралкил. Иллюстративные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин «аминоалкил» в данном контексте относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном варианте реализации изобретения термин «аминоалкил» относится к аминометильной группе.

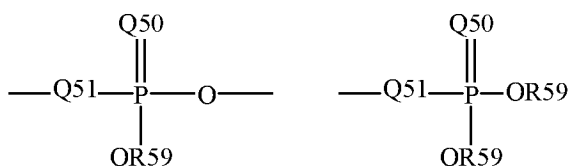
Термин «аминоацил» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин «аминотионил» в данном контексте относится к аналогу аминоацила, в котором атом O группы $\text{RC}(\text{O})-$ заменен на атом серы, то есть имеет формулу $\text{RC}(\text{S})-$.

Термин «фосфорил» представляет собой специальный термин и в данном контексте может быть представлен, в общем, формулой:



где Q50 представляет собой S или O, и R59 представляет собой водород, низший алкил или арил; например, $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})-$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, являются такими, как определено выше, и Q51 представляет собой O, S или N; например, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OMe}$ или $-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. Если Q50 представляет собой S, то фосфорильный фрагмент представляет собой «тиофосфат».

Термин «аминофосфорил» в данном контексте относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, описанной в данном документе; например, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NMe}_2$.

Термин «азид» или «азидо» в данном контексте означает группу $-\text{N}_3$.

Термин «карбонил» в данном контексте относится к $-\text{C}(=\text{O})-$.

Термин «тиокарбонил» в данном контексте относится к $-\text{C}(=\text{S})-$.

Термин «алкилфосфорил» в данном контексте относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, описанной в данном документе; например, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{Me}$.

Термин «алкилтио» в данном контексте относится к алкил-S-.

Термин «карбокси» в данном контексте означает группу CO_2H .

Термин «арил» представляет собой специальный термин и в данном контексте включает моноциклические, бициклические и полициклические ароматические углеводородные группы, например, бензол, нафталин, антрацен и пирен. Ароматическое кольцо может

быть замещено в одном или более кольцевых положениях одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано или т.п. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец (такие кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из указанных колец представляет собой ароматический углеводород, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкины, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. В некоторых вариантах реализации термин «арил» относится к фенильной группе. В некоторых вариантах реализации «арил» содержит от 6 до 10 атомов углерода.

Термин «гетероарил» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, содержащей, в целом, от 3 до 12 атомов углерода, включая один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера, в кольцевой структуре. Иллюстративные гетероарильные группы включают азаиндолил, бензо (b) тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоквазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло [2, 3-d] пиримидинил, пиразоло [3, 4-d] пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиюфенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил, и т.п. «Гетероарил» может быть замещено в одном или более кольцевых положениях одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил,

алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амина, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано или т.п. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец (указанные кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из указанных колец представляет собой ароматическую группу, содержащую один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Термин «аралкил» или «арилалкил» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, причем указанный фрагмент присоединен к исходной молекуле через алкильную группу.

Термин «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу.

Термин «алкокси» в данном контексте означает алкильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин «алкоксикарбонил» означает алкокси-группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу, представленную формулой $C(=O)$, определение которой приведено в данном документе. Иллюстративные примеры алкоксикарбонила

включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил.

Термин «алкилкарбонил» в данном контексте означает алкильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу, определение которой приведено в данном документе. Иллюстративные примеры алкилкарбонила включают, но не ограничиваются ими, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил.

Термин «арилкарбонил» в данном контексте означает арильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу, определение которой приведено в данном документе. Иллюстративные примеры арилкарбонила включают, но не ограничиваются ими, бензоил и (2-пиридинил)карбонил.

Термин «алкилкарбонилокси» и «арилкарбонилокси» в данном контексте означает алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры алкилкарбонилокси включают, но не ограничиваются ими, ацетилокси, этилкарбонилокси и *трет*-бутилкарбонилокси. Иллюстративные примеры арилкарбонилокси включают, но не ограничиваются этим, фенилкарбонилокси.

Термин «алкенокси» или «алкеноксил» означает алкенильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры алкенилоксила включают, но не ограничиваются ими, 2-пропен-1-оксил (т.е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$) и винилокси (т.е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$).

Термин «арилокси» в данном контексте означает арильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин «гетероарилокси» в данном контексте означает гетероарильную группу, определение которой приведено в данном

документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин «карбоциклил» в данном контексте означает моноциклический или полициклический (например, бициклический, трициклический и т.д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который является полностью насыщенным или содержит одну или более ненасыщенных связей, и во избежание неопределенности, указанная степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенила). Примеры карбоциклильных групп включают 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин «циано» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к $-\text{CN}$.

Термин «галоген» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$.

Термин «галогеналкил» в данном контексте относится к алкильной группе, определение которой приведено в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода замещены атомами галогена.

Термин «гидрокси» представляет собой специальный термин и в данном контексте относится к $-\text{OH}$.

Термин «гидроксиалкил» в данном контексте означает, что по меньшей мере одна гидрокси-группа, определение которой приведено в данном документе, присоединена к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, определение которой приведено в данном документе. Иллюстративные примеры гидроксиалкила включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил.

Термин «силил» в данном контексте включает углеводородные производные силильной (H_3Si) группы (т.е. (углеводородный радикал) $_3\text{Si}-$), где углеводородные группы представляют собой одновалентные группы, образованные посредством удаления атома водорода из углеводорода, например, этил, фенил. Углеводородные группы могут представлять собой комбинации различных групп,

которые можно изменять с получением множества силильных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

Термин «силилокси» в данном контексте означает силильную группу, определение которой приведено в данном документе, присоединенную к исходной молекуле через атом кислорода.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях соединения по данному изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению также могут быть оптически активными. Настоящее изобретение предусматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, их рацемические смеси и другие смеси, как входящие в объем данного изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси, подразумеваются входящими в настоящее изобретение.

Если, например, желателен определенный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен посредством асимметричного синтеза или путем преобразования со вспомогательным хиральным агентом, при этом полученную диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют с получением требуемых чистых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминокгруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли могут быть образованы с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением образовавшихся диастереомеров фракционной кристаллизацией или хроматографическими способами, известными в данной области, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает выраженное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что такое

замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, которое не подвергается самопроизвольному превращению, например, посредством перегруппировки, фрагментации, разложения, циклизации, элиминирования или других реакций.

Термин «замещенный» также включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, заместители, описанные выше. Допустимые заместители могут представлять собой один или более заместителей, и могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые заполняют валентности этих гетероатомов. Настоящее изобретение никоим образом не ограничено допустимыми заместителями органических соединений.

Выражение «защитная группа» в данном контексте означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силильные простые эфиры спиртов и ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Обзор химии защитных групп представлен в публикации Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^{ое} изд.; Wiley: Нью-Йорк, 1991. Защищенные формы соединений по данному изобретению входят в объем данного изобретения.

Для целей данного изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблице элементов по версии CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67^{ое} изд., 1986-87, внутренняя обложка.

Другие химические термины использованы в данном документе в соответствии со стандартными значениями, принятыми в данной

области техники, примеры которых представлены в книге The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ред. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, Сан-Франциско, включенной в данный документ посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном контексте включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Формы фармацевтически приемлемой соли могут включать формы, в которых соотношение молекул, образующих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на одну молекулу основания, например, две молекулы хлористоводородной кислоты на одну молекулу соединения Формулы I. В качестве другого примера, соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на одну молекулу основания, например, две молекулы соединения Формулы I на одну молекулу винной кислоты.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте относятся к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или среде, с которыми соединение вводят или составляют в композицию для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевой раствор и масла; и твердые вещества, такие как гуммиарабик, желатин, крахмальный клейстер, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и т.п. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие, ароматизирующие и подкрашивающие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в публикации

Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Термин «лечение» в данном контексте означает предупреждение, остановку или замедление прогрессирования или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В одном из вариантов реализации изобретения «лечение» означает остановку или замедление прогрессирования или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В одном из вариантов реализации «лечение» означает уменьшение по меньшей мере одного объективного проявления заболевания или патологического состояния у субъекта.

Термин «эффективное количество» в данном контексте относится к количеству, которое является достаточным для достижения требуемого биологического эффекта.

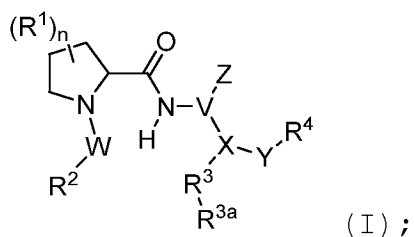
Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к количеству, которое является достаточным для достижения требуемого терапевтического эффекта.

Термин «ингибирование» в данном контексте означает снижение на объективно измеримое значение или степень. В различных вариантах реализации «ингибирование» означает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с релевантным контрольным образцом. В одном варианте реализации «ингибирование» означает снижение на 100 процентов, т.е. остановку или устранение.

Термин «субъект» в данном контексте относится к млекопитающему. В различных вариантах реализации субъектом является мышь, крыса, кролик, кошка, собака, свинья, овца, лошадь, корова или примат, не являющийся человеком. В одном из вариантов реализации субъектом является человек.

Соединения

В данном изобретении предложены соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где, независимо для каждого случая:

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OR}^c$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, галоген, галогеналкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$ или $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$; или два геминальных R^1 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой $-\text{C}(\text{O})-$; или два вицинальных или геминальных R^1 вместе образуют необязательно замещенное конденсированное или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

W представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил) алкил или (гетероциклоалкил) алкил;

V представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

Z отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$, $-\text{NHS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$ и $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^c)$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O}(\text{алкил}))-$, $-\text{C}(\text{N}_3)-$, $-\text{C}(\text{CN})-$, $-\text{C}(\text{NO}_2)-$, $-\text{C}(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a)-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]-$, $-\text{C}[\text{S}(\text{O})(\text{OR}^c)]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^c)]-$, $-\text{C}[-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d]-$, $-\text{C}(\text{галоген})-$, $-\text{C}(\text{алкил})-$, $-$

C ((циклоалкил) алкил) , $-C$ (алкенил) $-$, $-C$ (алкинил) $-$ или $-C$ (аралкил) $-$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, алкокси, арила, гетероарила, арилокси, амино, аминоалкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)$ алкила, $-SO_2$ алкила, $-SO_2NH_2$, циклоалкила, $-(CH_2)_rOR^a$, $-NO_2$, $-(CH_2)_rNR^aR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2$ алкила, $-NR^aSO_2R^a$, $-S(O)_pR^a$, $-(CF_2)_rCF_3$, $-NHCH_2R^a$, $-OCH_2R^a$, $-SCH_2R^a$, $-NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $-O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ или $-S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$;

Y представляет собой связь; или $-Y-R^4$ представляет собой необязательно замещенный $-$ алкилен- R^4 , $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N$ (алкил) $-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N$ (алкил) $-R^4$, $-N$ (алкил) CH_2-R^4 , $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N$ ((циклоалкил) алкил) R^4 , $-$ гетероциклил- R^4 , $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$;

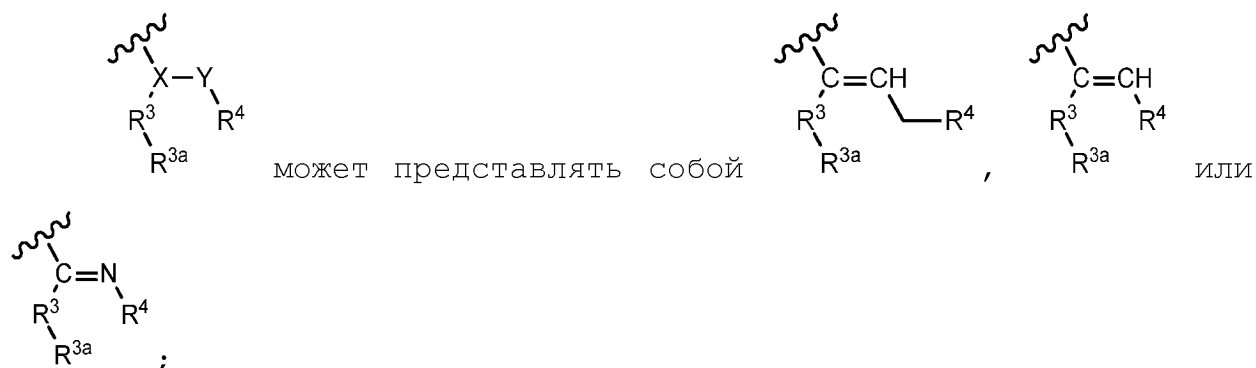
R^4 представляет собой водород, гидроксигруппу, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, (циклоалкил) алкил, $-CH_2OH$, $-CH$ (алкил) OH , $-CH(NH_2)CH$ (алкил) $_2$, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, $-CH_2S$ (алкил), амино или циано; или $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ конденсирован с 4-положением кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца с необязательными заместителями; или

если R^3 представляет собой фенил, R^4 может представлять собой $-NR^a-$, конденсированный в орто-положении с X в указанном фениле;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, аралкил, (циклоалкил) алкил, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ или $-SO_2NR^cR^d$;

R^c и R^d в каждом случае независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил,

арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, $-C(O)$ алкил или $-S(O)_p$ (алкил); или R^c и R^d могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;



r равен 0, 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число от 0 до 6; и

p равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NHR^c$, $-NR^cR^d$, алкил, арил, гетероарил, галоген, галогеналкил, циклоалкил, $-OC(O)R^c$, $-NHC(O)R^c$ или $-NR^cC(O)R^d$; или два геминальных R^1 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой $-C(O)-$; или два вицинальных или геминальных R^1 вместе образуют необязательно конденсированное или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, алкил, арил, галоген, галогеналкил, циклоалкил или $-OC(O)R^c$.

В некоторых вариантах реализации n равен 1.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OH$ или $-OR^c$.

В некоторых вариантах реализации, если n равен 1, то R^1 представляет собой $-OR^c$, например, R^1 может представлять собой $-O((C_1-C_6) \text{ алкил})$.

В некоторых вариантах реализации, если n равен 1, то R^1 представляет собой $-OC(O)R^c$, например, R^1 может представлять собой $-OC(O)((C_1-C_6) \text{ алкил})$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-NH_2$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В некоторых вариантах реализации n равен 2.

В некоторых таких вариантах реализации два R^1 являются геминальными, т.е. два R^1 присоединены к одному атому углерода.

В некоторых таких вариантах реализации один из R^1 представляет собой $-OH$ или $-OR^c$; а другой R^1 представляет собой арил или гетероарил.

Альтернативно, в некоторых других таких вариантах реализации один из R^1 представляет собой $-OH$ или $-OR^c$; а другой R^1 представляет собой галогеналкил.

В другом альтернативном варианте реализации оба из двух геминальных R^1 представляют собой галоген.

В некоторых вариантах реализации два геминальных R^1 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой $-C(O)-$.

В некоторых вариантах реализации, если n равен 2, то два R^1 являются вицинальными, т.е. два R^1 присоединены к двум смежным атомам углерода.

В некоторых таких вариантах реализации два вицинальных R^1 вместе образуют необязательно замещенное конденсированное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах реализации n равен 0.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой $-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^c)-$.

В некоторых таких вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой арил или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкил), $-N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галоненалкила, (C_1-C_6) алкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ алкила и $-C(O)N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$.

В некоторых вариантах реализации, если W представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)-$, то R^2 представляет собой (галоген)арил или (галоген)гетероарил.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

В некоторых таких вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенный аралкил или гетероаралкил.

В некоторых вариантах реализации V представляет собой необязательно замещенный арил.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой один галоген.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой один фтор.

В некоторых вариантах реализации Z отсутствует.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$ или $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d)-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$ или $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}(\text{циклоалкил})\text{алкил})-$. В альтернативных вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$.

В некоторых таких вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})-$, где p равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$.

В некоторых таких вариантах реализации X представляет собой необязательно замещенный $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{арил}))-$ или $\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил}))-$.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$.

В некоторых таких вариантах реализации X представляет собой $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}))-$.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный арил.

В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{NO}_2$, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила.

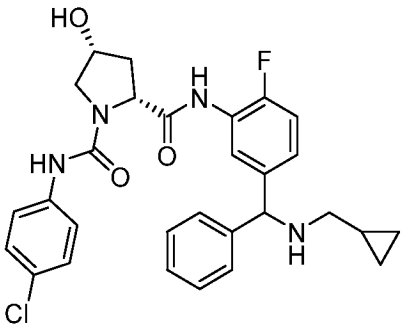
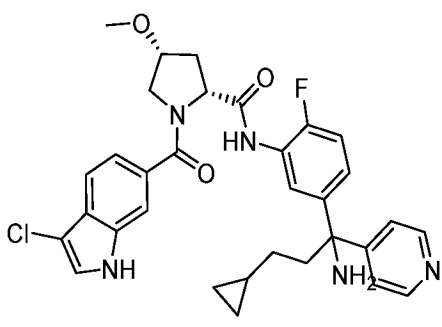
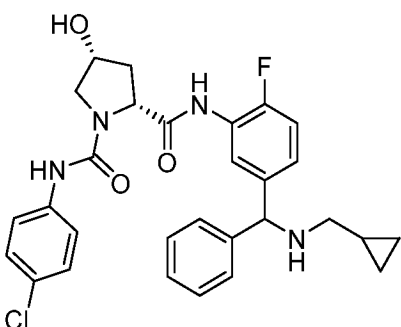
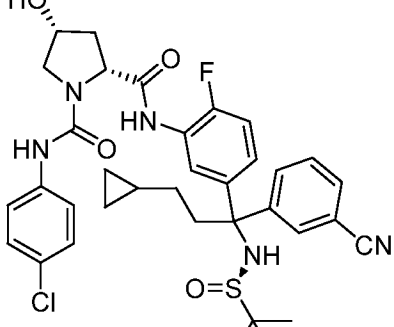
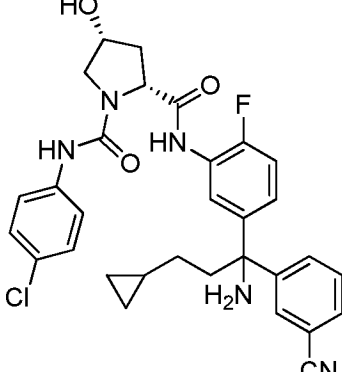
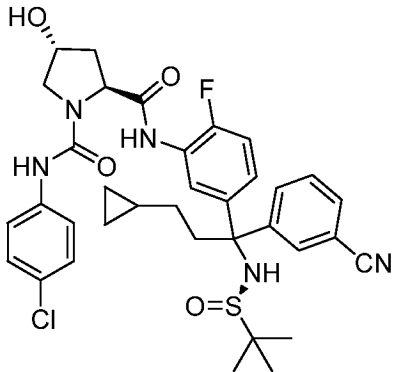
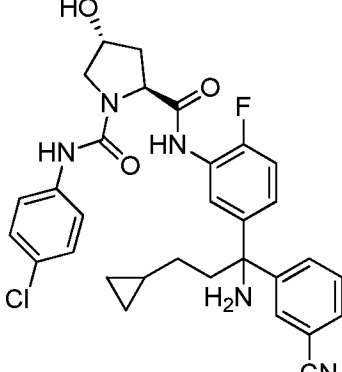
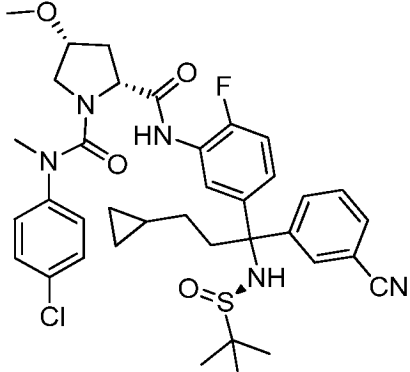
В некоторых вариантах реализации R^{3a} отсутствует или представляет собой галоген, алкил, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, арил, гетероарил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, циано, $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкил}$, $-\text{SO}_2\text{алкил}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{алкил}$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ или $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$.

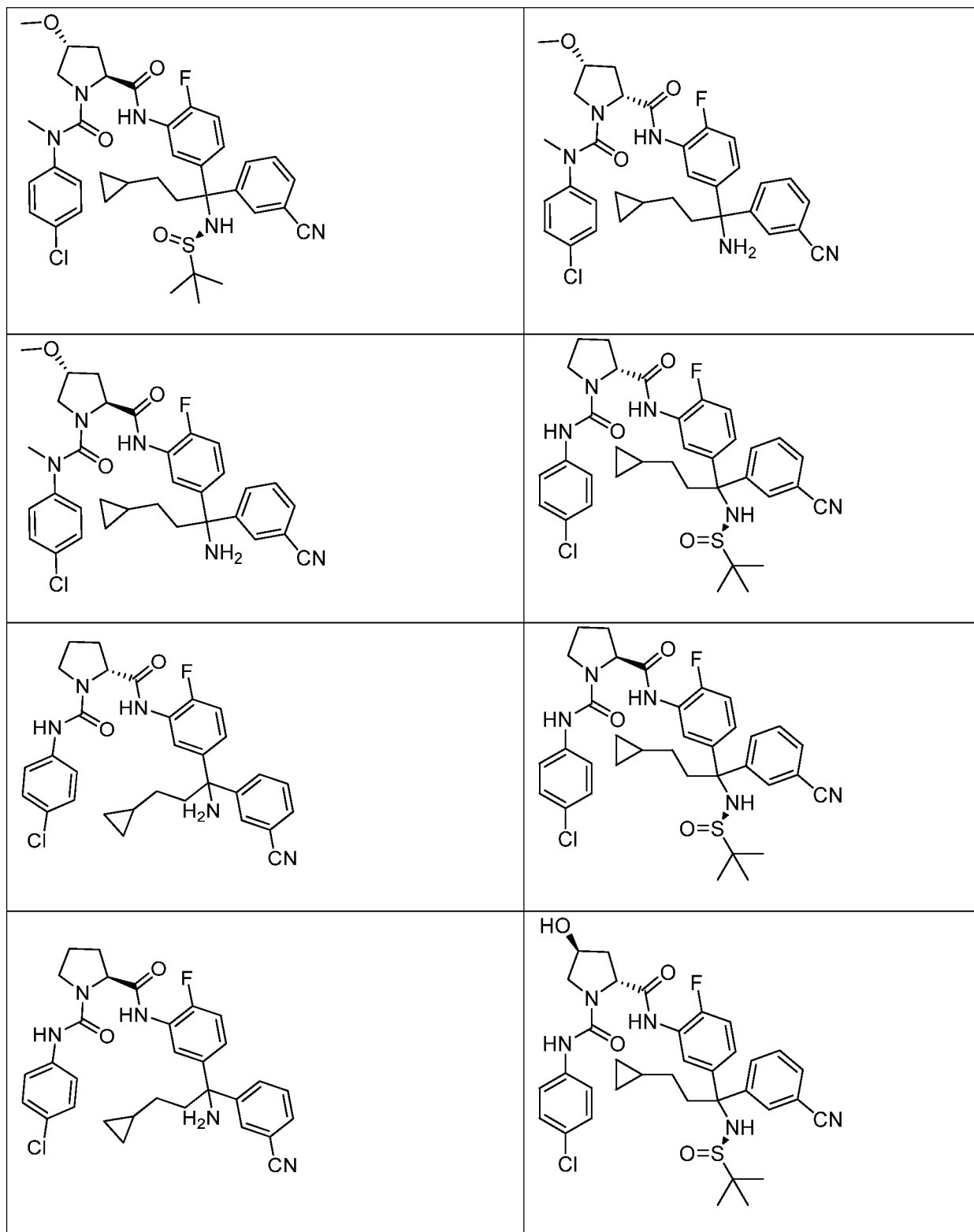
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь.

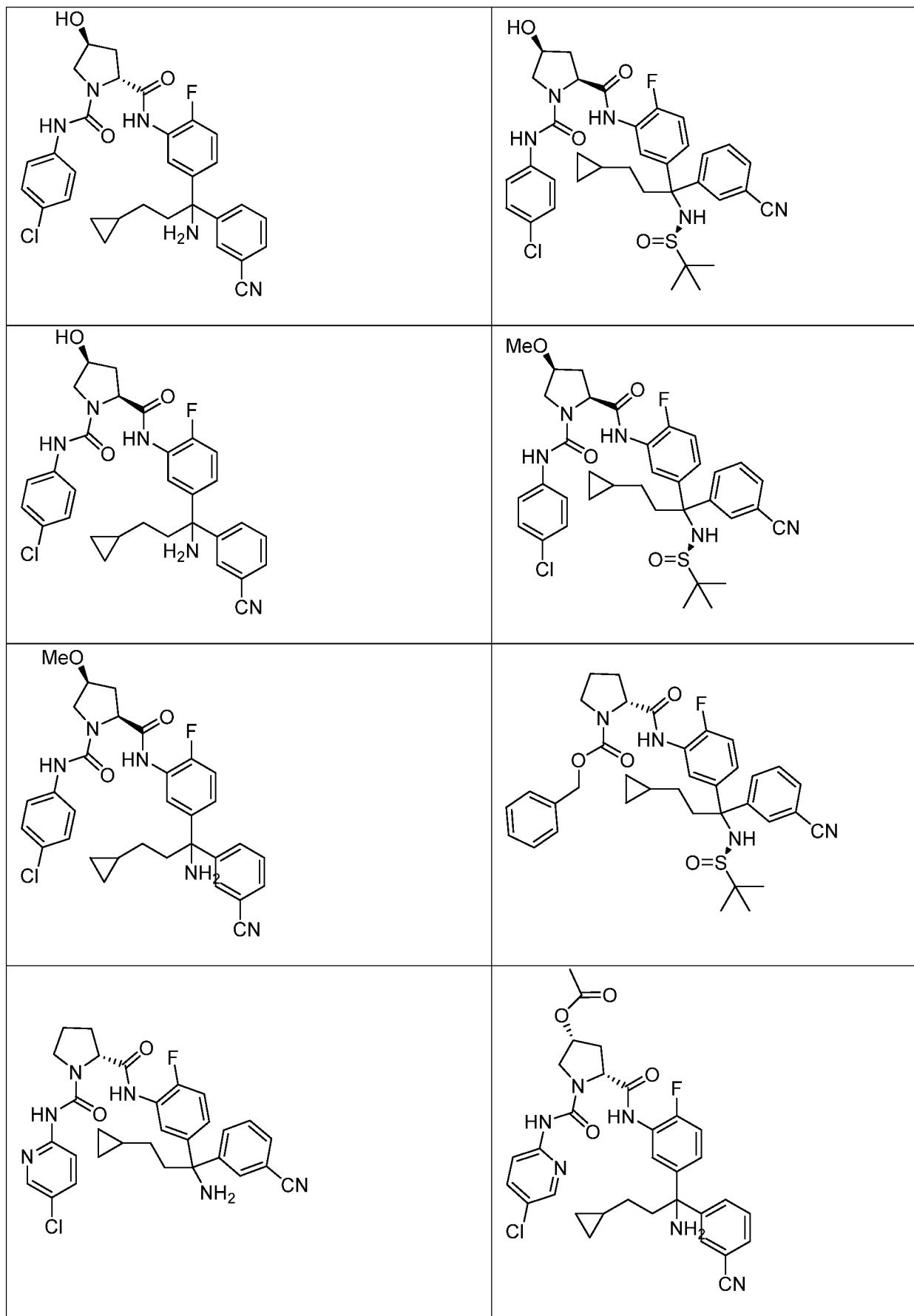
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой H.

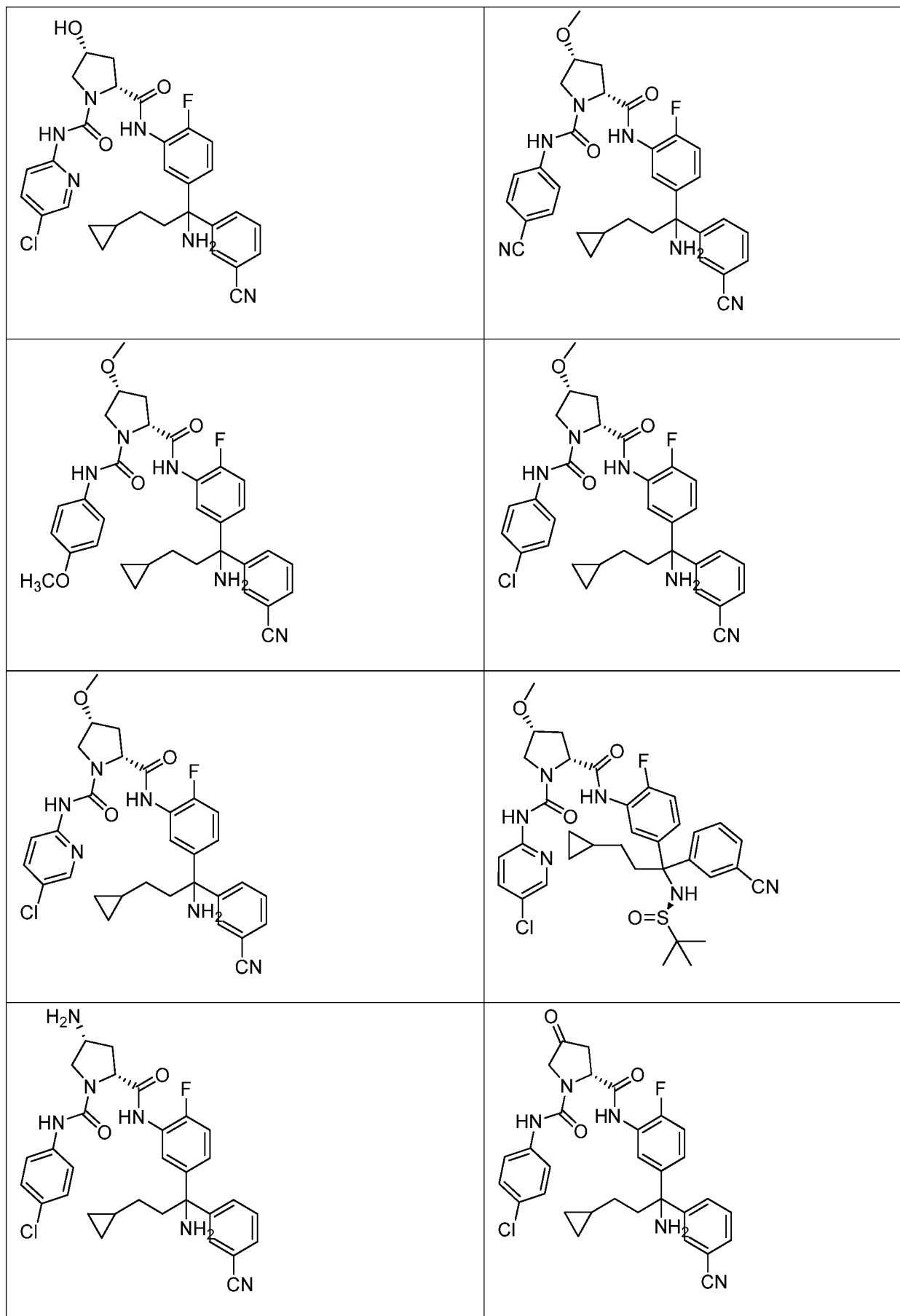
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (циклоалкил) алкил. Например, R^4 может представлять собой (циклопропил) (C_1-C_6) алкил.

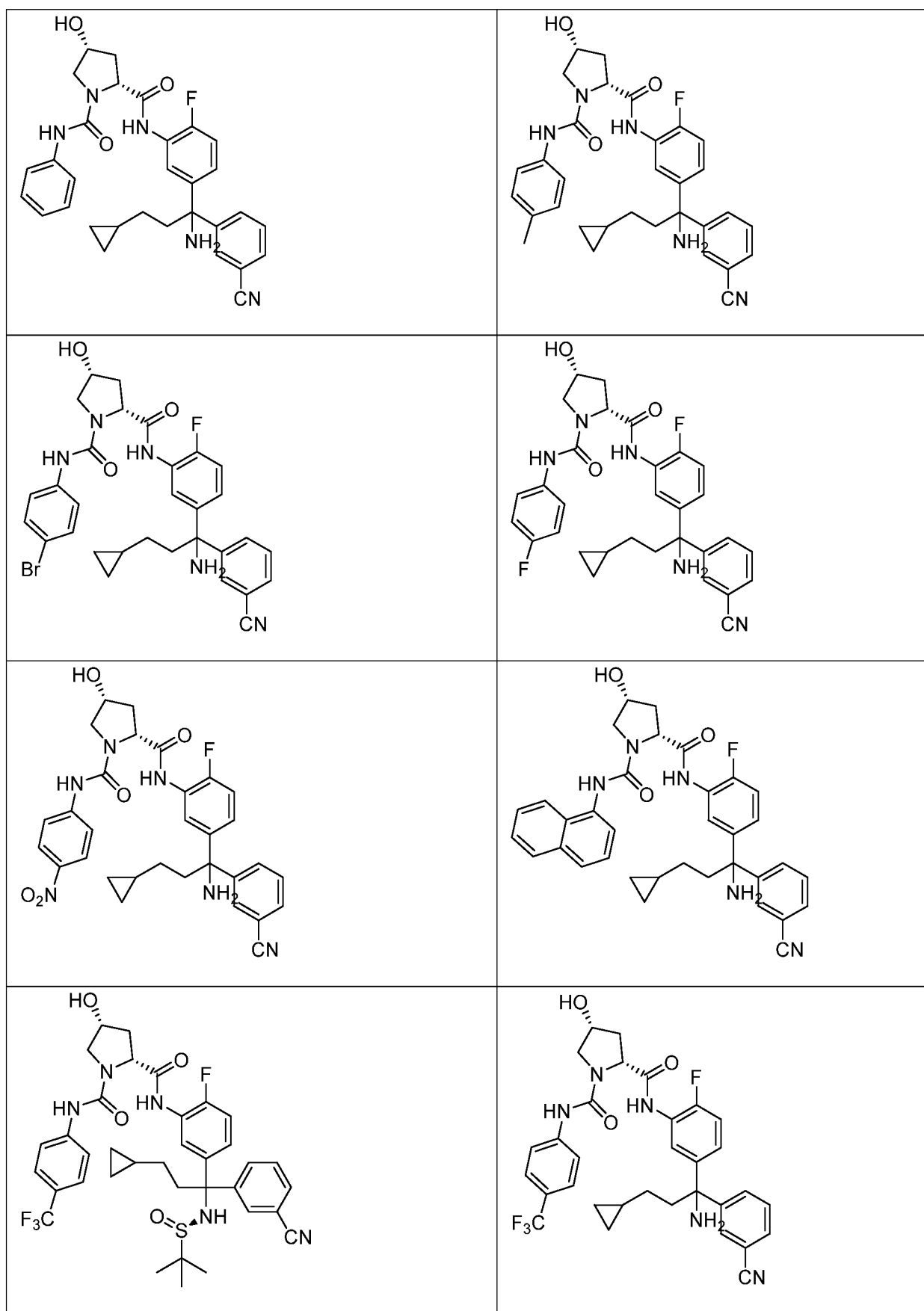
В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению выбрано из следующей таблицы соединений или их фармацевтически приемлемых солей:

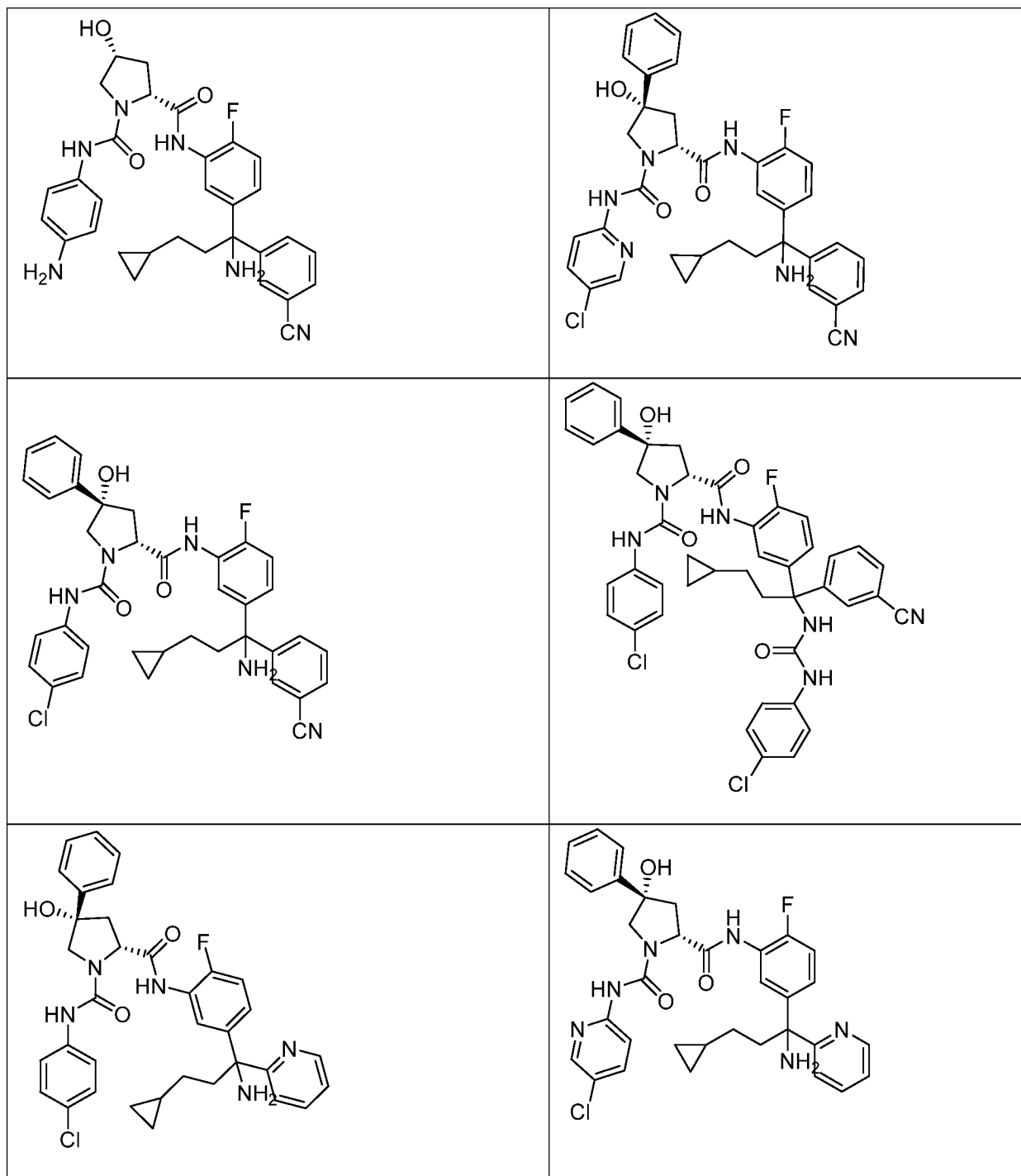
	
	
	
	

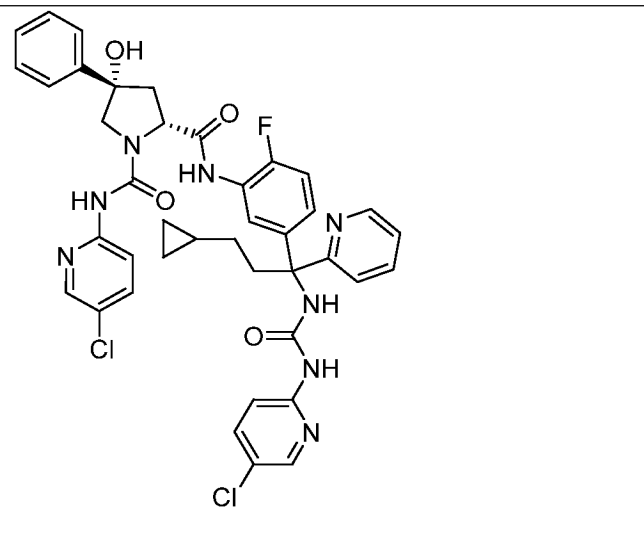
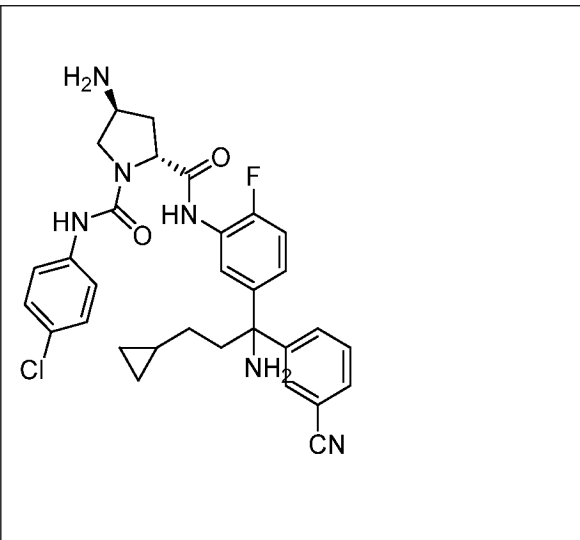
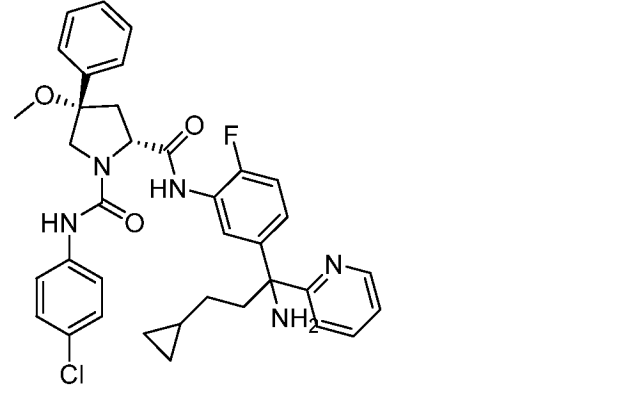
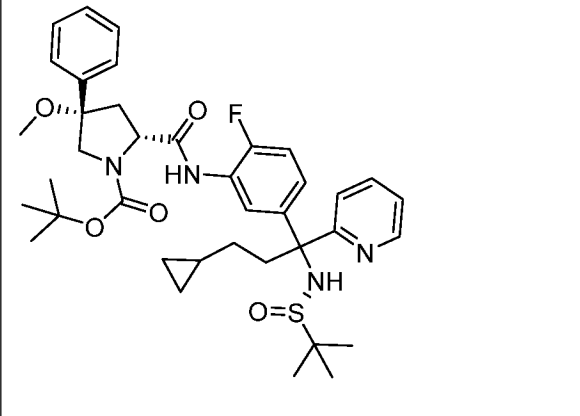
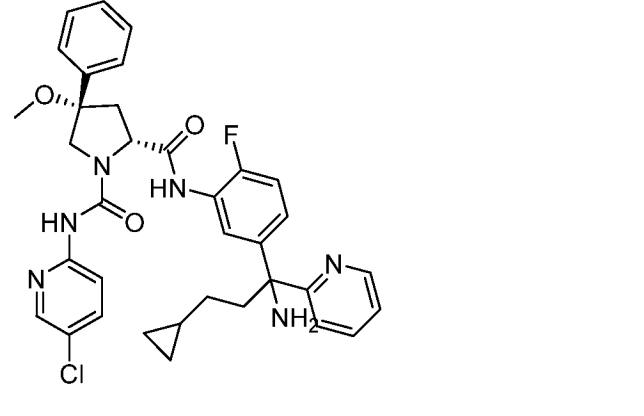
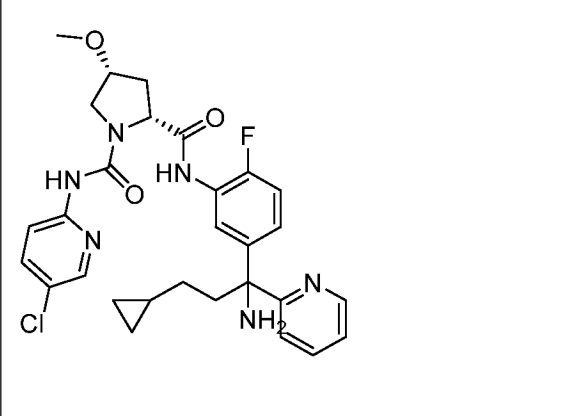
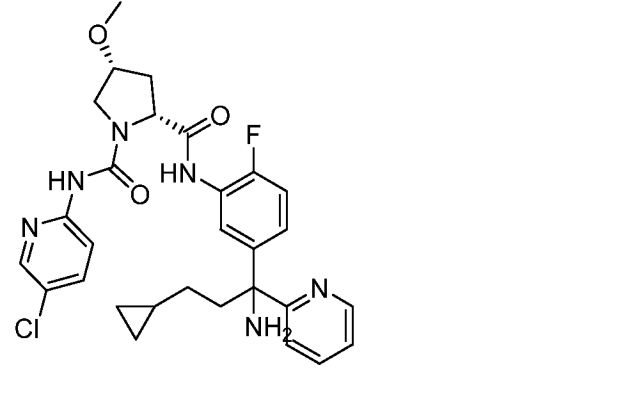
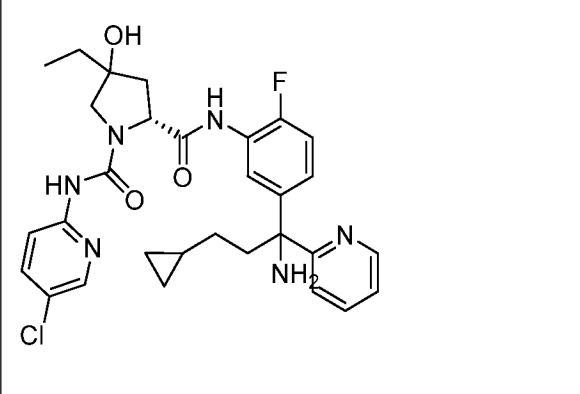


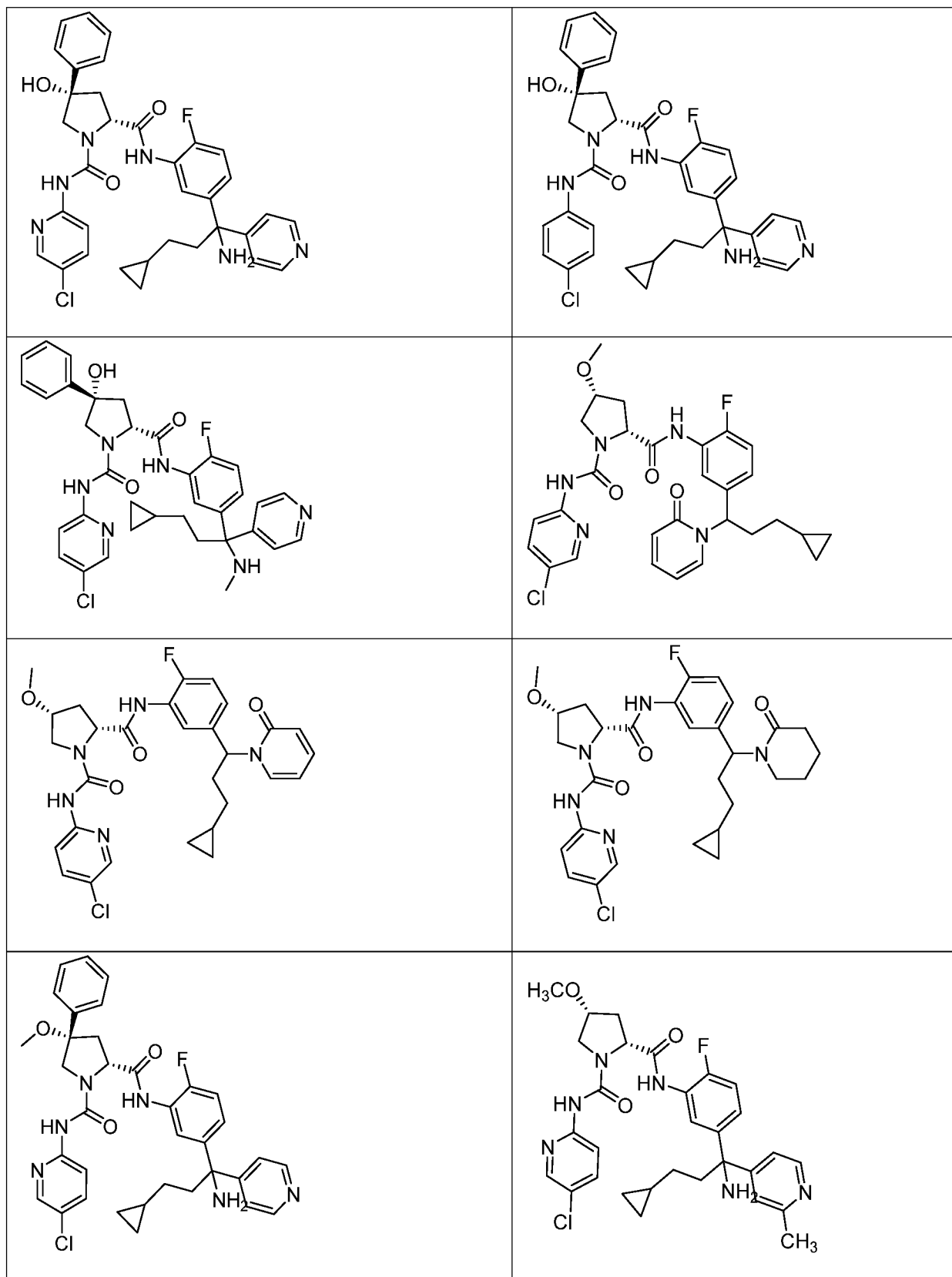


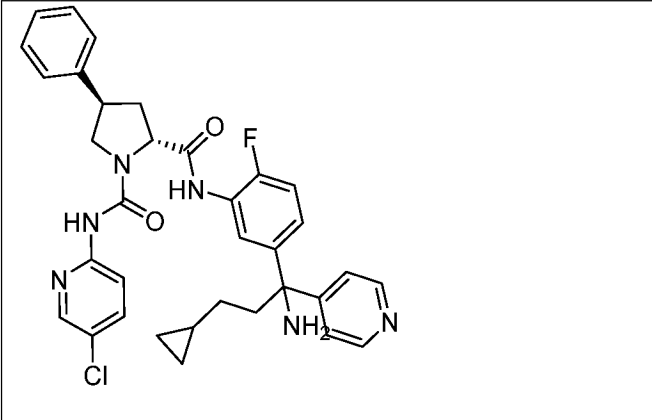
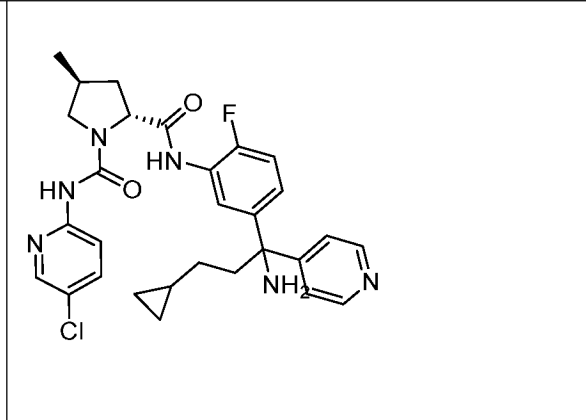
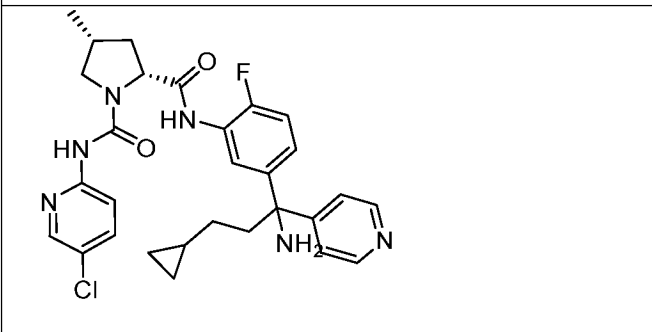
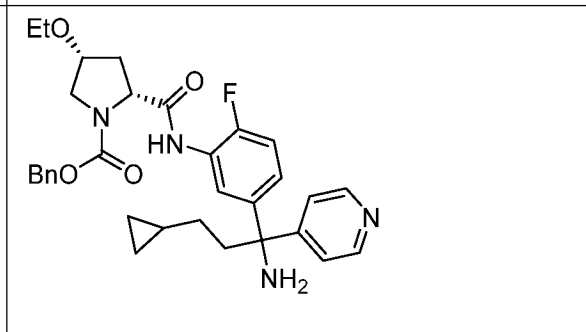
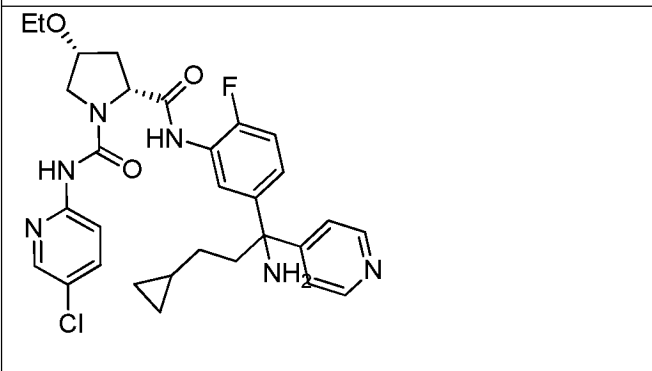
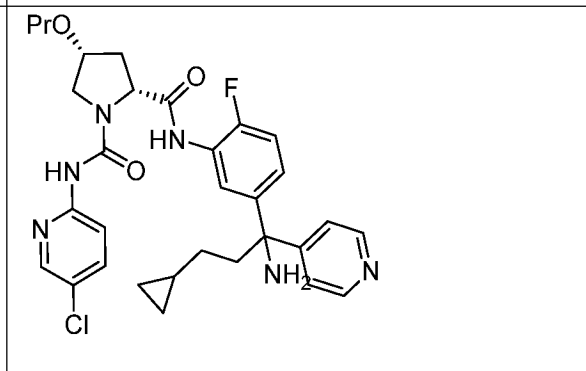
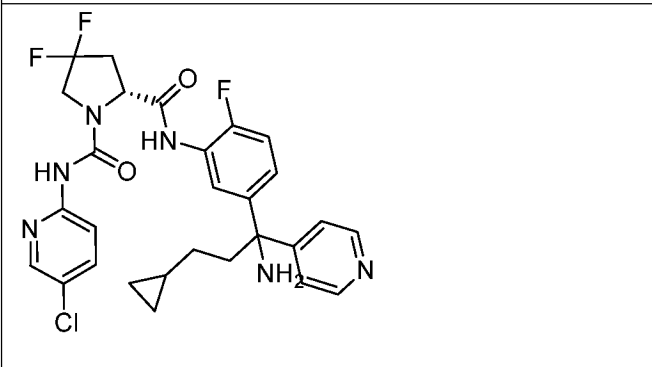
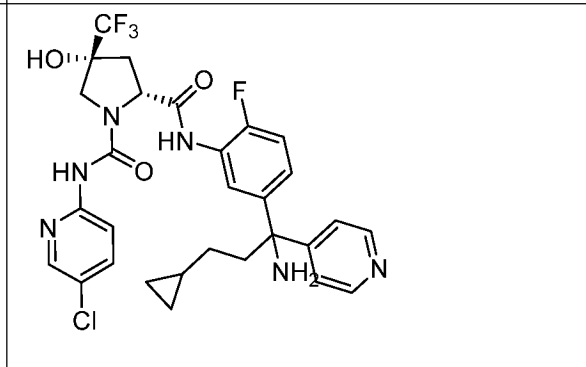
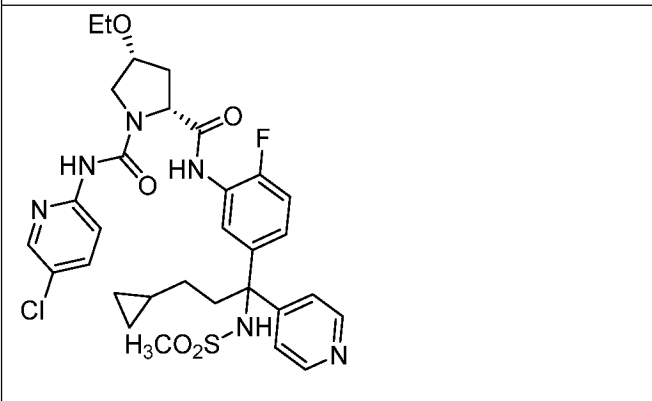
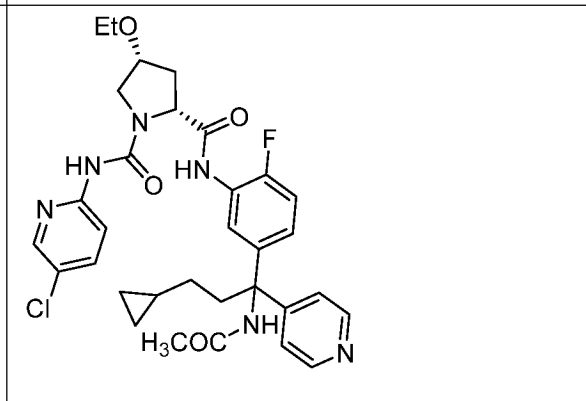


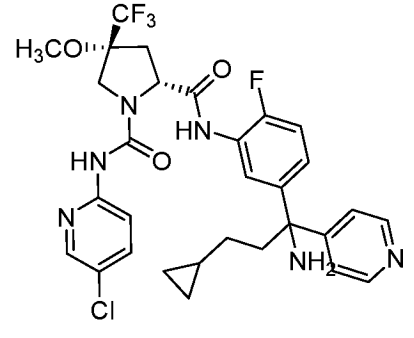
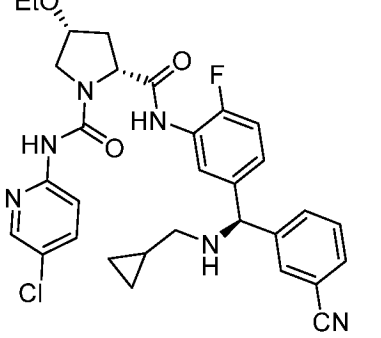
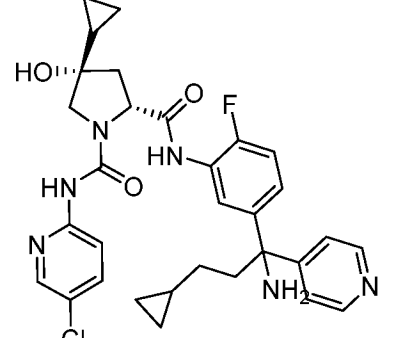
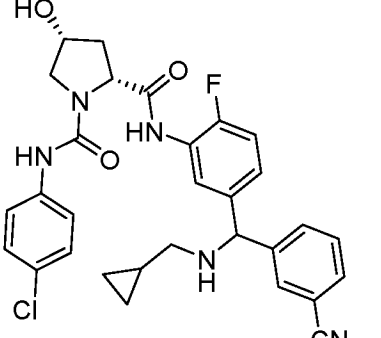
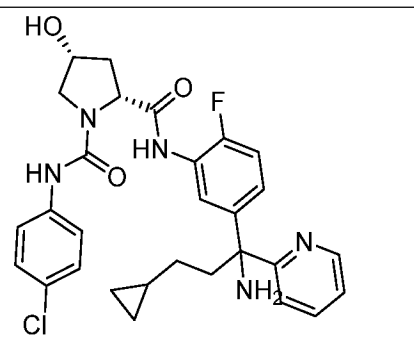
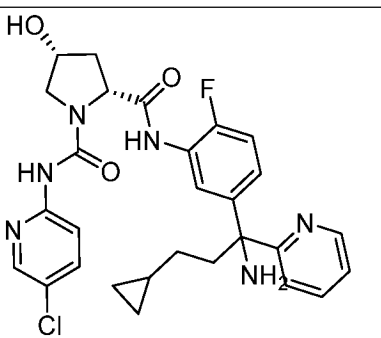
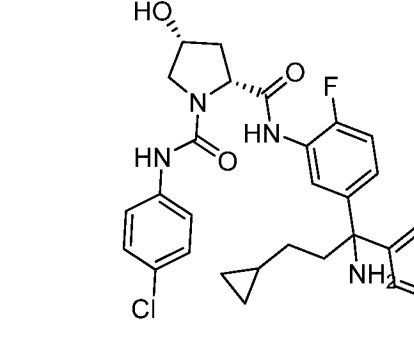
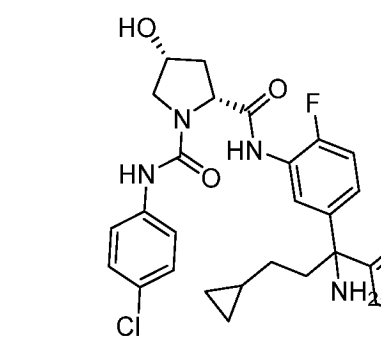


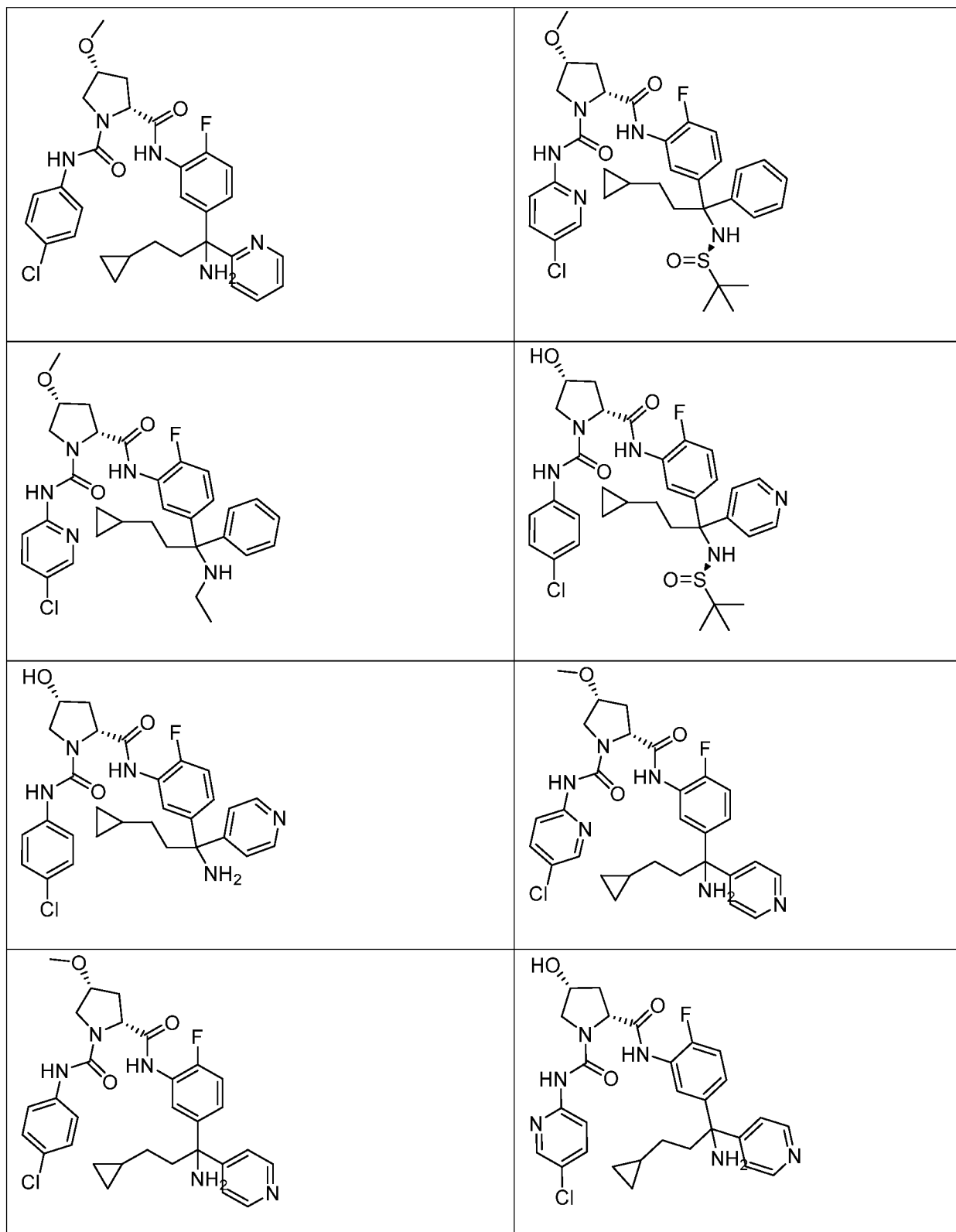


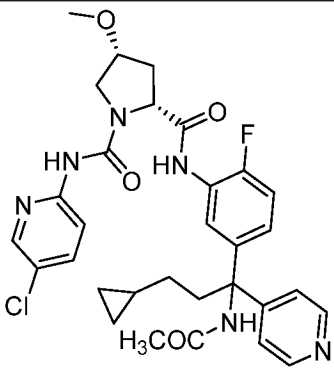
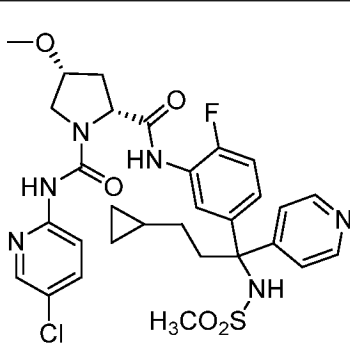
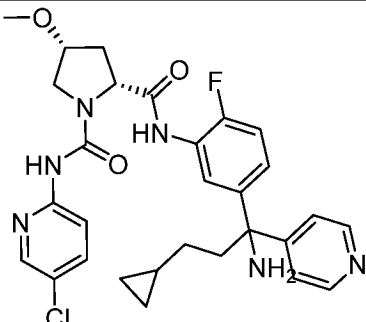
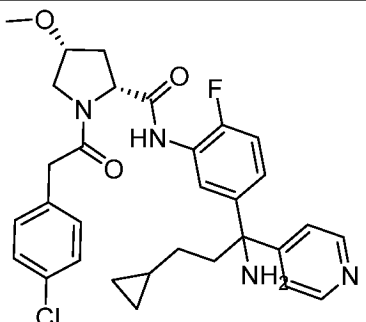
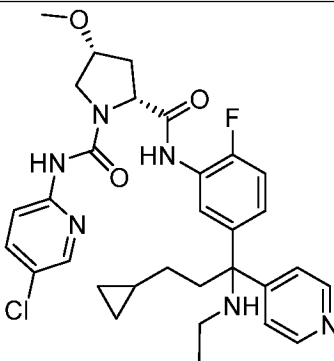
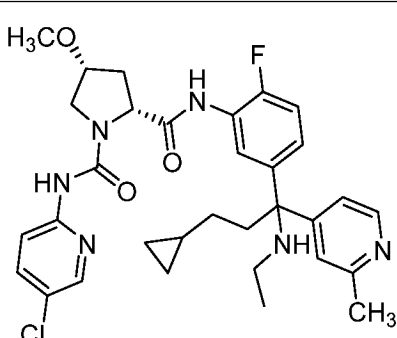
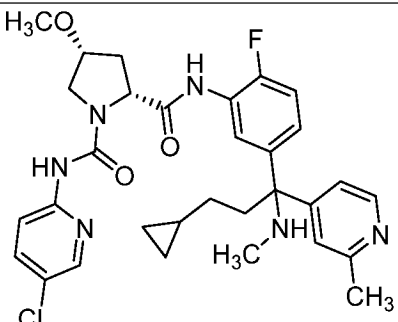
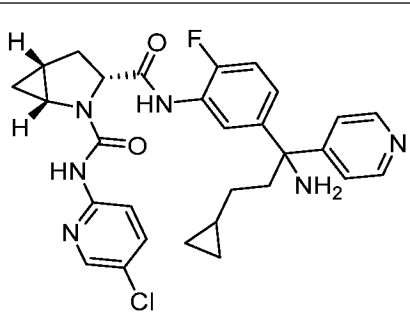
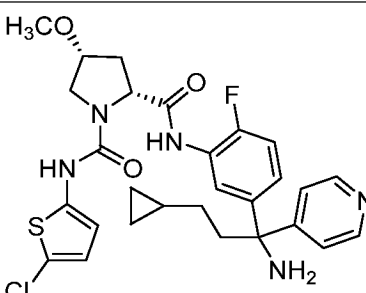
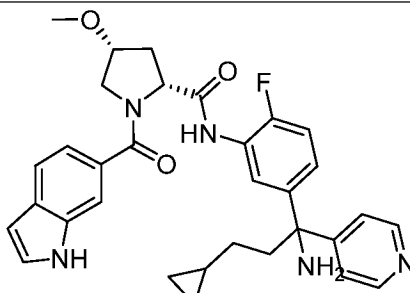
 <chem>O[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>	 <chem>N[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>
 <chem>CO[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>	 <chem>CO[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>
 <chem>CO[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>	 <chem>CO[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>
 <chem>CO[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(F)=C4C(=CC(=C4)C(=C5C=CC(=CC5)N)C(=N)C6=CC=C(C=C6)N)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC=C(C=C8)C(=O)N9=CC=C(C=C9)C=C(C=C9)N</chem>





В данном изобретении предложены фармацевтические композиции, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит несколько соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию составляют для парентерального введения.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию составляют для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой агент, подходящий при лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина. Например, по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой антикоагулирующий агент, антитромбоцитарный агент или тромболитический агент.

Антикоагулирующие агенты препятствуют коагуляции компонентов крови и, следовательно, предотвращают образование сгустка, например, при фибрилляции предсердий. Антикоагулянты включают, но не ограничиваются ими, гепарин, варфарин, кумадин, дикумарол, фенпрокумон, аценокумарол, этилбискумацетат, гирудин, биваларутин, прямые ингибиторы тромбина и производные индандиона.

Антитромбоцитарные агенты ингибируют агрегацию тромбоцитов, и их зачастую используют для предупреждения тромбоэмболического инсульта у пациентов, переживших транзиторную ишемическую атаку, инсульт или фибрилляцию предсердий. Антитромбоцитарные агенты включают, но не ограничиваются ими, аспирин, производные

тиенопиридина, такие как тиклопидин и клопидогрель, дипиридамола и сульфинпиразон, а также RGD-миметики.

Тромболитические агенты лизируют сгустки, которые вызывают тромбоэмболические явления, такие как инсульт, инфаркт миокарда и легочная тромбоэмболия. Тромболитические агенты включают, но не ограничиваются ими, плазминоген, а2-антиплазмин, стрептокиназу, антистреплазу, TNK, тканевой активатор плазминогена (tPA) и урокиназу. Тканевой активатор плазминогена включает нативный tPA и рекомбинантный tPA, а также модифицированные формы tPA, которые сохраняют ферментативную или фибринолитическую активность нативного tPA.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно получать посредством смешивания одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения

В данном изобретении предложены соединения, которые ингибируют образование тромбина по внутреннему пути и, следовательно, снижают риск нового патогенного образования тромба (окклюзии или реокклюзии сосуда), а также улучшают фибринолитически обусловленную реперфузию при введении в качестве вспомогательной терапии с курсом фибринолитического лечения. Заболевания и патологические состояния, которые можно лечить с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, инсульт, воспаление, реперфузионное повреждение, острый инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, состояния после фибринолитического лечения, стенокардию, отек, ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек, сепсис, артрит, кровотечение, потерю крови при сердечно-легочном шунтировании, воспалительную болезнь кишечника, сахарный диабет, ретинопатию, диабетическую ретинопатию, диабетический отек желтого пятна, диабетическую дегенерацию желтого пятна, возрастной отек желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна, пролиферативную

ретинопатию, невропатию, гипертензию, отек головного мозга, повышенную экскрецию альбумина, макроальбуминурию и нефропатию.

Например, среди пациентов с ангионевротическим отеком состоянием небольшой полипептидный ингибитор РК DX-88 (экаллантин) облегчает отек у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком (НАЕ). Williams, A. et al. (2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29:255-8; Schneider, L. et al. (2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22; и Levy, J. H. et al. (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90. Антагонист брадикининовых В2-рецепторов, икатибант, также эффективен при лечении НАЕ. Bork, K. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503. Поскольку плазменный калликреин образует брадикинин, ингибирование плазменного калликреина предположительно будет ингибировать выработку брадикинина.

Например, при коагуляции, обусловленной фибринолитическим лечением (например, лечением тканевым активатором плазминогена или стрептокиназой), более высокие уровни калликреина в плазме обнаружены у пациентов, подвергнутых фибринолизу. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72. Было показано, что плазмин-опосредованная активация внутреннего пути возникает в плазме и крови и заметно ослаблена в плазме индивидуумов с дефицитом любого из компонентов внутреннего пути. Ewald, G. A. et al. (1995) *Circulation* 91:28-36.

Было обнаружено, что у индивидуумов, переживших острый инфаркт миокарда, в плазме содержатся повышенные уровни активированного калликреина и тромбина. Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33.

DX-88 снижает отек головного мозга, объем инфаркта и неврологическую недостаточность в животной модели ишемического инсульта. Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854. Ингибитор C1 снижает размер инфаркта в мышечной модели окклюзии средней мозговой артерии (MCAO). De Simoni, M. G. et al. (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; и Akita, N. et al. (2003) *Neurosurgery* 52:395-400). Было обнаружено, что антагонисты рецептора В2 снижают объем инфаркта, набухание головного мозга и накопление нейтрофилов, а также являются

нейропротекторными в животной модели. Zausinger, S. et al. (2003) *Acta Neurochir. Suppl.* 86:205-7; Lumenta, D. B. et al. (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. et al. (2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47.

В отношении кровопотери при сердечно-легочном шунтировании (CPB), было обнаружено, что система калликреина-кинина (т.е. контакт) активируется во время CABG. Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468. Активация контактной системы во время CPB приводит к увеличению уровня брадикинина в плазме до 20 раз. Cugno, M. et al. (2006) *Chest* 120:1776-82; и Campbell, D. J. et al. (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70.

Также было обнаружено, что ингибиторы плазменного калликреина P8720 и PKSI-527 снижают опухание сустава в крысиных моделях артрита. De La Cadena, R. A. et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8. Также было обнаружено, что воспаление в животных моделях артрита сопровождается активацией контактной системы. Blais, C. Jr. et al. (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор плазменного калликреина P8720 снижает воспаление в острой и хронической модели воспалительной болезни кишечника (IBD) у крыс. Stadnicki, A. et al. (1998) *FASEB J.* 12:325-33; Stadnicki, A. et al. (1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20; и De La Cadena, R. A., et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52. Контактная система активируются во время острого и хронического воспаления кишечника. Sartor, R. B. et al. (1996) *Gastroenterology* 110:1467-81. Было обнаружено, что антагонист рецептора B2, антитело к высокомолекулярному кининогену или снижение уровней кининогена вызывает уменьшение клиникопатологии в животных моделях IBD. *Ibid.*; Arai, Y. et al. (1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51; и Keith, J. C. et al. (2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76.

Было обнаружено, что H-D-Pro-Phe-Arg-хлорметилкетон (СМК), ингибитор PK и FXII и физиологический ингибитор (C1-ингибитор) снижает проницаемость сосудов во многих органах и уменьшает очаговые поражения при липополисахарид (LPS)- или бактериально-индуцированном сепсисе у животных. Liu, D. et al. (2005) *Blood*

105:2350-5; Persson, K. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24. У пациентов с сепсисом, которых лечили ингибитором C1, наблюдали клиническое улучшение. Zeerleder, S. et al. (2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35; Caliezi, C., et al. (2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8; и Marx, G. et al. (1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20. Было обнаружено, что септицемия имеет более высокую степень контактной активации. Martinez-Brotons, F. et al. (1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713; и Kalter, E. S. et al. (1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27.

Также было обнаружено, что уровни пре-РК у диабетиков выше, особенно у диабетиков с пролиферативной ретинопатией, и коррелируют с уровнями фруктозамина. Gao, B.-B., et al. (2007) *Nature Med.* 13:181-8; и Kedzierska, K. et al. (2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43. Также было обнаружено, что пре-РК имеет наивысшее содержание у пациентов с сенсомоторной невропатией. Christie, M. et al. (1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3. Уровни пре-РК повышены у диабетиков и связаны с повышенным кровяным давлением. Уровни пре-РК независимо коррелируют со скоростью экскреции альбумина и являются повышенными у диабетиков с макроальбуминурией, что позволяет предположить, что пре-РК может быть маркером прогрессирующей нефропатии. Jaffa, A. A. et al. (2003) *Diabetes* 52:1215-21. Было обнаружено, что антагонисты рецептора B1 снижают утечку плазмы у крыс, которым вводили стрептозотоцин. Lawson, S. R. et al. (2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78. Антагонисты рецептора B1 также могут предотвращать развитие гипергликемии и почечной дисфункции у мышей, которым вводили стрептозотоцин. Zuccollo, A. et al. (1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9.

В некоторых аспектах данного изобретения предложено соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых аспектах данного изобретения предложены способы лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина. Указанный способ включает стадию

введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, для обеспечения лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина. В результате снижения активности плазменного калликреина у субъекта обеспечивают лечение заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина.

Альтернативно, в некоторых аспектах данного изобретения предложено соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина.

Альтернативно, в некоторых аспектах данного изобретения предложено применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для применения при лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина.

В данном контексте «заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина» относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, в котором желательно снизить активность плазменного калликреина. Например, может быть желательно снизить активность плазменного калликреина в условиях состояния гиперкоагуляции. В качестве другого примера, может быть желательно снизить активность плазменного калликреина в условиях ишемии тканей, которая связана с наличием или образованием тромба.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния после фибринолитического лечения, стенокардии, отека,

ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови при сердечно-легочном шунтировании, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической дегенерации желтого пятна, возрастного отека желтого пятна, возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативной ретинопатии, невропатии, гипертензии, отека головного мозга, повышенной экскреции альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой ангионевротический отек.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой наследственный ангионевротический отек (НАЕ).

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой инсульт.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой реперфузионное повреждение.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой острый инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой кровоизлияние.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой потерю крови при сердечно-легочном шунтировании.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, выбрано из группы, состоящей из ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической дегенерации желтого пятна, возрастного отека желтого пятна, возрастной дегенерации желтого пятна и пролиферативной ретинопатии.

Лекарственные формы, способы введения и дозы

Соединения по данному изобретению могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и введены млекопитающему-реципиенту, такому как пациент, являющийся человеком, в различных формах, адаптированных для выбранного способа введения, например, перорально или парентерально, внутривенным, интраперитонеальным, внутримышечным, местным или подкожным способом. Дополнительные способы введения также предусмотрены настоящим изобретением.

Так, соединения по данному изобретению могут быть введены системно, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемой средой, такой как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть включены в твердую или мягкую желатиновую капсулу, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть введены непосредственно в пищу пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть смешано с одним или более вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток для проглатывания, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Указанные композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Конечно, процентное содержание в композициях и препаратах может варьироваться и обычно может составлять от примерно 2% до примерно 60% по массе данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в указанных терапевтически пригодных композициях является таким, что в результате получают эффективный уровень дозы.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут содержать также следующие разбавители и носители: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал

или желатин; вспомогательные вещества, такие как фосфат дикальция; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, масло винтергена или вишневый ароматизатор. Если единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов перечисленных выше типов, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для модификации физической формы единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при получении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть введено в препараты и устройства с устойчивым высвобождением.

Активное соединение также может быть введено внутривенно или интраперитонеально посредством инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут быть получены в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанном с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения указанные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекции или инфузии, могут содержать стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный

ингредиент, которые получены с возможностью незамедлительного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий, необязательно инкапсулированные в липосомы. Во всех случаях готовая лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или среда может быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, посредством образования липосом, путем сохранения необходимого размера частиц в случае дисперсий или посредством использования поверхностно-активных веществ. Заражение микроорганизмами можно предотвратить посредством добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать агенты изотоничности, например, сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъектируемых композиций может быть осуществлено посредством использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций получают введением активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, способы получения могут включать вакуумную сушку и сушку замораживанием, в результате которых получают порошок активного ингредиента и дополнительный требуемый ингредиент, содержащийся в предварительно стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного применения соединения по данному изобретению могут быть нанесены в чистой форме, т.е. если они являются жидкими. Однако обычно необходимо наносить их на кожу в виде

композиций или препаратов, в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т.п. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли, или смеси воды-спирта/гликолей, в которых соединения по данному изобретению могут быть растворены или диспергированы в эффективной концентрации, необязательно при помощи нетоксичных поверхностно-активных веществ. Для оптимизации свойств для данного применения могут быть добавлены адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные противомикробные агенты. Полученные жидкие композиции могут быть нанесены из гигроскопических прокладок, используемых для пропитки биндажей и других повязок, или разбрызганы на поврежденную область при помощи распылителя насосного или аэрозольного типа.

Вместе с жидкими носителями также могут быть использованы загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированная целлюлоза или модифицированные минеральные материалы, для получения размазываемых паст, гелей, мазей, мыла и т.п., для нанесения непосредственно на кожу потребителя.

Примеры подходящих дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4992478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозы соединений по данному изобретению могут быть определены, по меньшей мере первоначально, сравнением их *in vitro* активности и *in vivo* активности в животных моделях. В данной области техники известны способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных к дозам для

человека; например, см. патент США № 4938949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество соединения или его активной соли, необходимое для применения при лечении, варьируется не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или его соли, но и от способа введения, природы патологического состояния, подлежащего лечению, и возраста и состояния пациента, и в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача или клинициста.

Однако в целом подходящая доза составляет от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например, от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг/кг массы тела в сутки, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения соединения по данному изобретению могут быть для удобства составлены в виде единичной лекарственной формы; например, содержащей от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на одну лекарственную форму. В одном варианте реализации данного изобретения предложена композиция, содержащая соединение по данному изобретению, составленное в виде такой единичной лекарственной формы. Требуемая доза может быть для удобства представлена в виде одной дозы или дробных доз, вводимых с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки. Сама субдоза может быть дополнительно разделена, например, на несколько отдельных введений с приблизительными промежутками.

Соединения соединения по данному изобретению также могут быть введены в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, другими агентами, которые подходят для лечения или предупреждения ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с высвобождением по времени, с отсроченным высвобождением или с устойчивым высвобождением, хорошо известные в данной области техники. Такие системы могут избегать многократных введений активного соединения, повышая удобство для субъекта и врача.

Системы доставки многих типов высвобождения доступны и известны специалистам в данной области техники. Может быть желательным применение имплантата с долговременным устойчивым высвобождением. Долговременное высвобождение в данном контексте означает, что система доставки или имплантат выполнен с возможностью и предназначены для доставки терапевтических концентраций активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению составлено в композицию для внутриглазного введения, например, непосредственной инъекции или вставки во внутриглазное медицинское устройство или в сочетании с ним.

Соединения соединения по данному изобретению могут быть составлены в композицию для осаждения в медицинском устройстве, которое может включать любое устройство из различных традиционных графтов, стентов, включая стенты-графты, катетеров, баллонов, сеток или других устройств, которые могут быть использованы или перманентно имплантированы в полость организма. В качестве конкретного примера, желательно иметь устройства и способы, которые могут обеспечивать доставку соединений по данному изобретению в ту область организма, которая была подвергнута инвазивному вмешательству.

В иллюстративном варианте реализации соединение по данному изобретению может быть осаждено в медицинском устройстве, таком как стент, и доставлено в зону лечения для лечения части тела.

Стенты используют в качестве средств доставки терапевтических агентов (т.е. лекарств). Энтерососудистые стенты обычно перманентно имплантируют в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стентов включают описанные в патенте США № 4733655 (Palmaz), в патенте США № 4800882 (Gianturco) или в патенте США № 4886062 (Wiktor). Такие конструкции включают металлические и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и расширяющиеся с помощью баллона стенты. Стенты также могут быть использованы для доставки лекарства в месте контакта с сосудистой сетью, как описано в патенте США № 5102417 (Palmaz), в патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.), в патенте США № 5429634

(Narciso, Jr.) и в международных заявках на патент № WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), например.

Термин «осажденный» означает, что соединение нанесено в виде покрытия, адсорбировано, помещено или иным образом введено в устройство способами, известными в данной области техники. Например, соединение может быть залито и может высвобождаться из полимерных материалов («матричного типа») или может быть окружено и может высвобождаться из полимерных материалов («резервуарного типа»), которыми покрыто или заполнено медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено в полимерные материалы или связано с полимерными материалами с помощью одной или более технологий получения таких материалов, известных в данной области техники. В других лекарственных формах соединение может быть связано с поверхностью медицинского устройства без необходимости применения покрытия, например, с помощью расщепляемых связей, и может высвобождаться с течением времени или может быть удалено под действием активных механических или химических процессов. В других лекарственных формах соединение может быть в перманентно иммобилизованной форме, которая обеспечивает данное соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах реализации соединения может быть введено в полимерные композиции в процессе образования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, полученные из таких компонентов, обычно являются однородными и подходят для покрытия многих устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть биостабильным или биоабсорбируемым полимером, в зависимости от требуемой скорости высвобождения или от требуемой степени стабильности полимера, но для данного варианта реализации зачастую предпочтителен биоабсорбируемый полимер, поскольку в отличие от биостабильного полимера он не может долго сохраняться после имплантации, вызывая нежелательную, хроническую локальную реакцию. Биоабсорбируемые полимеры, которые могут быть использованы, включают, но не

ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-со-валерат), полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D, L-молочную кислоту), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-со-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полифосфоэфир, сложный полифосфоэфир-уретан, поли(аминокислоты), циклоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(простые эфиры-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляную кислоту, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биоабсорбируемые полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, могут быть использованы биостабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, и могут быть использованы также другие полимеры, если они могут растворяться и отверждаться или полимеризоваться на медицинском устройстве, такие как полиолефины, полиизобутилен и сополимеры этилена-альфа-олефина; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые простые эфиры, такие как поливинилметилвый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливиниловые ароматические соединения, такие как полистирол, поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефинами, такие как этилен-метилметакрилатные сополимеры, акрилонитрил-стирольные сополимеры, ABS смолы и этилен-винилацетатные сополимеры; сополимеры пирана, полигидрокси-пропил-метакриламид-

фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; простые полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; район; район-триацетат; целлюлозу, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; ацетат-бутират целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлозу.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в профилированные изделия, такие как клапаны, стенты, трубчатые изделия, протезы и т.п.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения соединение по данному изобретению связано с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, сформованной в виде стента или устройства стента-графта.

Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства посредством ротационного нанесения, погружения или разбрызгивания. Дополнительные способы, известные в данной области техники, также могут быть использованы для этой цели. Способы напыления включают традиционные способы, а также технологии микроосаждения с дозатором струйного типа. Кроме того, полимер может быть нанесен на имплантируемое устройство посредством формирования изображения методом фотолитографии для нанесения полимера только на конкретные части устройства. Такое покрытие устройства создает равномерный слой вокруг устройства, обеспечивающего возможность улучшенной диффузии различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения соединение составляют в композицию для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, соединение высвобождается контролируемым образом в течение продолжительного временного диапазона (например, несколько месяцев) с помощью по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных технологий, включающих полимерные носители или слои для регулирования элижирования. Некоторые из таких технологий описаны в заявке на

патент США 2004/0243225A1, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Кроме того, как описано, например, в патенте США № 6770729, включенном в данный документ в полном объеме, реагенты и условия реакций для получения полимерных композиций можно изменять для обеспечения возможности регулирования высвобождения соединения из указанного полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно изменять для регулирования высвобождения соединения из полимерного покрытия. В альтернативном варианте этого предмета обсуждения, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно регулировать для изменения способности аналита, присутствующего в окружающей среде, в которую помещено медицинское устройство (например, аналита, который способствует расщеплению или гидролизу определенной части полимера), достигать одного или более компонентов в полимерной композиции (и, например, тем самым модулировать высвобождение соединения из полимерного покрытия). Другой вариант реализации данного изобретения включает устройство, содержащее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах реализации данного изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия можно модулировать с помощью множества полимерных покрытий.

В другом варианте реализации данного изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия регулируют посредством изменения одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут быть предназначены для высвобождения соединения в ответ на снижение pH полимерной композиции.

Наборы

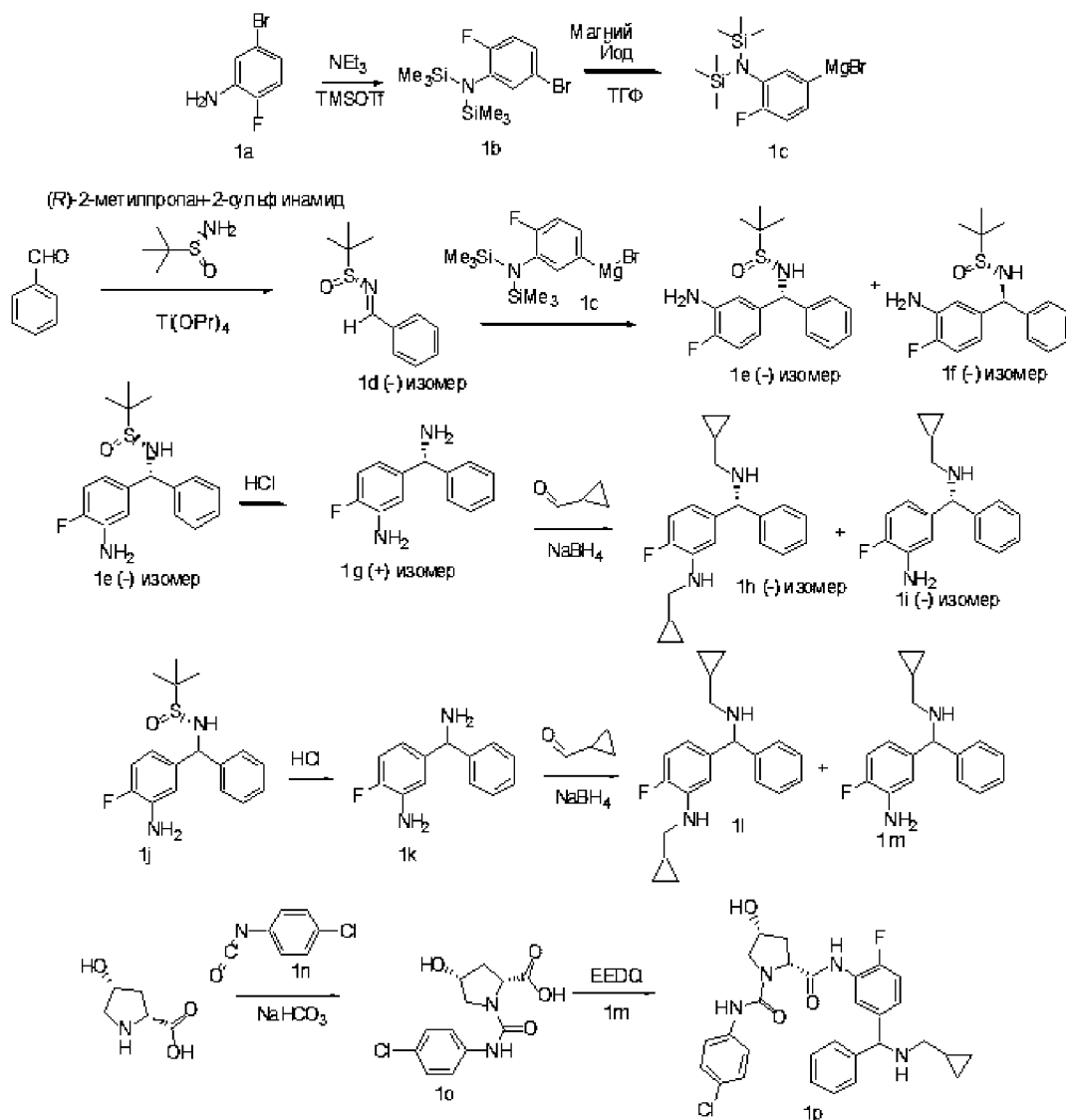
В данном изобретении также предложен набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один другой терапевтический агент, упаковочный материал и инструкции по введению соединения

по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента или агентов млекопитающему для лечения или предупреждения ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения у млекопитающего. В одном варианте реализации млекопитающее представляет собой человека.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не следует толковать как ограничение объема заявленного изобретения. Полное содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и патентные заявки, находящиеся на рассмотрении), цитируемых в настоящей заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

Схема 1



Получение (2R, 4R) -N1- (4-хлорфенил) -N2- (5-
(((циклопропилметил) амино) (фенил) метил) -2-фторфенил) -4-
гидроксипирролидин-1, 2-дикарбоксиамида (**1p**)

Стадия 1: Получение N- (5-бром-2-фторфенил) -1, 1, 1-триметил-
N- (триметилсилил) силанамина (**1b**)

К перемешанному раствору 5-бром-2-фторанилина (**1a**) (225 г, 1184 ммоль) в триэтилаmine (3301 мл, 20 экв.) добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (481 мл, 2664 ммоль) при комнатной температуре [примечание: при добавлении выделялось тепло, но охлаждение колбы не было необходимым]. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Разделяли два слоя. [Примечание: при разделении следует стараться избегать воздействия воздуха или влаги на раствор]. Темный нижний раствор отбрасывали, а верхний слой концентрировали в вакууме для удаления избытка триэтиламина. Маслянистый остаток переносили в колбу объемом 1000 мл и перегоняли под высоким вакуумом. Соединение начинало перегоняться при 100 °C при 0,5 мм рт.ст. Первую фракцию (около 15 мл) отбрасывали, вторую фракцию непрерывно собирали при 100 °C, 0,5 мм рт.ст. с получением N- (5-бром-2-фторфенил) -1, 1, 1-триметил-N- (триметилсилил) силанамина (**1b**) (364 г, 1089 ммоль, выход 92%). Его каждый раз заново получали для проведения следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,17-7,11 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=7,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 0,08 (д, $J=0,6$ Гц, 18H).

Стадия 2: Получение (3- (бис (триметилсилил) амино) -4-фторфенил) магния бромида (**1c**)

К магниевым стружкам (33,1 г, 1361 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли иод (1,381 г, 5,44 ммоль), затем N- (5-бром-2-фторфенил) -1, 1, 1-триметил-N- (триметилсилил) силанамин (**1b**) (4 г) для активации реакции в течение около 5 минут (обесцвечивание иода). В это время медленно добавляли остальную часть раствора N- (5-бром-2-фторфенил) -1, 1, 1-триметил-N- (триметилсилил) силанамина (**1b**) (364 г, 1089 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл) в течение 3 часов

(температура реакции при добавлении составляла около 60 °C). Полученный темно-серый раствор перемешивали в течение ночи с получением (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния бромида (**1c**) (397 г, 1107 ммоль, выход 102%, примерно 1 М раствор), который использовали свежим на следующей стадии.

Стадия 3: Получение (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1d**)

К перемешанному раствору бензальдегида (259 мл, 2541 ммоль) в тетрагидрофуране (2500 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (280 г, 2310 ммоль), тетраизопропоксититан (1382 мл, 4620 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 л насыщенного солевого раствора при энергичном перемешивании, затем этилацетатом (6 л) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом (6×2 л). Органические слои объединяли, промывали раствором метабисульфита натрия (329 мл, 1733 ммоль), водой (462 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 1,5 кг, элюируя 20% смесью этилацетата в гексане) с получением (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1d**) (472,51 г, 2257 ммоль, выход 98%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,03–7,89 (м, 2H), 7,70–7,48 (м, 3H), 1,19 (с, 9H); МС (ИР+) 232,18 (M+Na); оптическое вращение: [α]_D=(-) 112,11 [4,155, CHCl₃].

Стадия 4: Получение (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1f**)

Партия 1 К раствору (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1d**) (475 г, 2269 ммоль) в толуоле (4 л), охлажденному до -11 °C, по каплям добавляли свежеприготовленный реактив Гриньяра, (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния бромид (**1c**) (4,75 л, 3563 ммоль), в течение 70 минут, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне (от -11,1

до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре до завершения реакции (завершение реакции проверяли по ТСХ). Реакцию гасили 1 н раствором KHSO_4 при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуре в течение 30 минут и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×2 л). Органические слои объединяли, промывали водой (2×2 л), насыщенным соевым раствором (3,5 л), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного маслянистого вещества, содержащего смесь диастереоизомеров (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1f**) [(д.и.=72/28) 727 г, 2269 ммоль]. К неочищенному веществу в реакторе объемом 22 л добавляли ИПС (2000 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником при перемешивании (30 минут до полной солюбилизации). Реакционную смесь охлаждали до $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов при осторожном перемешивании. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ИПС (5×100 мл), сушили на воздухе в течение 24 часов с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (351 г, выход 48,3%, д.и.=94,63%) в виде белого кристаллического вещества.

Партия 2 Описанный выше способ повторяли, используя (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (**1d**) (0,500 кг, 2,389 моль), с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (329 г, выход 43%, д.и.=93,58%) в виде белого кристаллического вещества.

Партия 3 Описанный выше способ повторяли, используя (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (**1d**) (409 г, 1953 ммоль), с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (264 г, выход 42%, д.и.=94,33%) в виде белого кристаллического вещества.

Вторая кристаллизация: Полученные выше три партии объединяли в ротационном испарительном реакторе объемом 22 л с широким горлом, оснащенном механической мешалкой, содержащем смесь диастереомеров (**1e**) и (**1f**) (партия 1, 351 г, выход 48,3%, д.и.=94,63%), (партия 2, 329 г, выход 43%, д.и.=93,58%) и (партия 3, 264 г, выход 42%, д.и.=94,33%), добавляли ИПС (4000 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником при перемешивании (50 минут до полной солюбилизации). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи при осторожном перемешивании (13 °C). Твердое вещество кристаллизовалось примерно через 1 час охлаждения, и перемешивание продолжали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ИПС (1×100 мл и 2×200 мл), сушили в высоком вакууме в течение 24 часов с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (872 г, выход 92%, д.и.=99,2852%) в виде белого кристаллического вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,40-7,26 (м, 4H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,90 (дд, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,57 (ддд, J=8,4, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 1,13 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,36; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 151,32, 148,19, 143,13, 139,74, 139,70, 128,22, 127,63, 126,93, 115,04, 114,98, 114,91, 114,82, 114,60, 114,35, 61,88, 55,42, 22,77; оптическое вращение: [α]_D=(-) 70,70 (MeOH, 1,065); анализ, рассчитанный для C₁₇H₂₁FN₂OS: C, 63,72; H, 6,61; N, 8,74; найдено: C, 63,74; H, 6,74; N, 8,74.

Данные для (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1f**); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,41-7,36 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 6,89 (дд, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,51 (ддд, J=8,4, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,82 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H, 1H D₂O обменивающийся), 1,14 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,32; MS (ИР+) 321,3 (M+1), 343,3

(M+Na), 663,5 (2M+Na); МС (ИР-) 319,3 (M-1). Оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 73,21$ (MeOH, 2,505).

Стадия 5: Получение (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**1g**)

К механически перемешанной суспензии (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (99,13 г, 309 ммоль) в МТБЭ (600 мл) добавляли 4 М раствор HCl (в диоксане) (162 мл, 650 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 11 часов. Твердое вещество начинало образовываться сразу после начала добавления HCl. Анализ ТСХ показал наличие непрореагировавшего исходного материала, добавляли дополнительное количество 4 М раствора HCl (в диоксане) (162 мл, 650 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. избыток метанола выпаривали, смесь подщелачивали 3 н раствором NaOH (455 мл) и экстрагировали соединение этилацетатом (2×750 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с гексанами, перемешивали в течение 1 часа и собирали полученное твердое вещество фильтрацией с получением (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**1g**) (38,0 г, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,39-7,33 (м, 2H), 7,27 (ddd, J=7,6, 6,6, 1,2 Гц, 2H), 7,21-7,13 (м, 1H), 6,86 (дд, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,54 (ddd, J=8,3, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 4,96 (с, 1H), 2,71 (с, 2H, D₂O обменивающийся); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -138,12; МС (ИР+) 217,2 (M+1); 215,1 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 1,47$ (0,545, MeOH).

Стадия 6: Получение (-)-N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**1h**) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**1i**)

К перемешанному раствору (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**1g**) (5,312 г, 24,56 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли циклопропанкарбоксальдегид (1,944 мл, 25,8 ммоль) при 0°C в течение 10 минут и перемешивали 30 минут. К полученной смеси

несколькими частями добавляли боргидрид натрия (1,859 г, 49,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 0 °С. Избыток растворителя выпаривали и обрабатывали остаток водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 80 г, элюируя 0-100% смесью этилацетата в гексанах) с получением

1. (-)-N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**1h**) (0,663 г, выход 8%) в виде желтого маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44-7,35 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 1H), 6,96-6,75 (м, 2H), 6,55 (ддд, $J=8,3, 4,6, 2,0$ Гц, 1H), 5,26 (тд, $J=6,0, 2,3$ Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 4,71 (с, 1H), 2,93 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,27 (д, $J=7,1$ Гц, 3H, 1H, D_2O обменивающийся), 1,09-0,84 (м, 2H), 0,39 (м, 4H), 0,25-0,15 (м, 2H), 0,09 - -0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,56; МС (ИР+) 325,4 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (-) 6,67$ [0,27, метанол]

2. (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**1i**) (4,84 г, выход 73%) в виде желтого маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42-7,34 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 1H), 6,92-6,78 (м, 2H), 6,55 (ддд, $J=8,3, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 4,67 (с, 1H), 2,25 (тд, $J=9,6, 5,3$ Гц, 3H; 1H D_2O обменивающийся), 1,04-0,80 (м, 1H), 0,50-0,28 (м, 2H), 0,11-0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,92; МС (ИР-) 269,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (-) 12,24$ [1,275, CHCl_3]; хиральную чистоту проверяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку AD-H, 1 мл/мин., растворитель: 95% гексана, 5% изопропанола, УФ=260 нм, 25°C (э.и. >99,99).

Стадия 7: Получение 5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**1k**)

Соединение (R)-N-((3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**1j**) получали из маточного раствора от кристаллизации смеси диастереоизомеров (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1f**). Соединение **1k** получали из (R)-N-((3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1j**) (27,8 г, 87 ммоль) способом, описанным на стадии 5 схемы 1, с получением 5-(амино(фенил) метил)-2-фторанилина (**1k**) (14 г, 75%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40-7,32 (м, 2H), 7,27 (ddd, $J=7,6, 6,7, 1,2$ Гц, 2H), 7,21-7,11 (м, 1H), 6,86 (дд, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,54 (ddd, $J=8,3, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 2,13 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -138,30; МС (ИР) 215,1 (M-1).

Стадия 8: Получение N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторанилина (**1l**) и 5-((циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторанилина (**1m**).

Соединения **1l** и **1m** получали из 5-(амино(фенил) метил)-2-фторанилина (**1k**) (1,081 г, 5,00 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 6 схемы 1, с получением

1. N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторанилина (**1l**) (0,194 г, 0,598 ммоль, выход 11,96%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,44-7,35 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 1H), 6,94-6,79 (м, 2H), 6,56 (ddd, $J=8,2, 4,6, 2,1$ Гц, 1H), 5,29 (тд, $J=5,9, 2,3$ Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 2,94 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,38-2,20 (м, 3H), 1,10-0,97 (м, 1H), 0,91 (м, 1H), 0,40 (м, 4H), 0,21 (м, 2H), 0,03 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,78; МС (ИР+) 325,3 (M+1); (ИР-) 323,2 (M-1).

2. 5-((циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторанилина (**1m**) (0,795 г, 2,94 ммоль, выход 58,8%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40-7,33 (м, 2H), 7,27 (тт, $J=6,6, 0,9$ Гц, 2H), 7,20-7,12 (м, 1H), 6,90-6,78

(м, 2H), 6,54 (ддд, $J=8,3, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 2,34-2,22 (м, 3H), 0,91 (м, 1H), 0,44-0,30 (м, 2H), 0,09-0,00 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,95; МС (ИР+) 271,2 (M+1).

Стадия 9: Получение (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**)

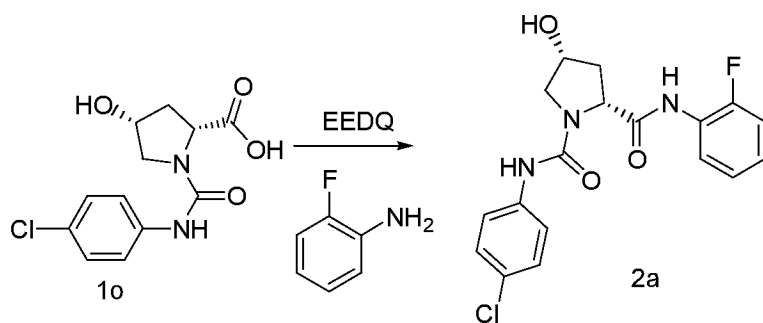
К перемешанному раствору цис-гидрокси-D-пролина (1 г, 7,63 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (61,0 мл, 30,5 ммоль, 0,5 М) добавляли 4-хлорфенилизоцианат (**1n**) (1,952 мл, 15,25 ммоль) и нагревали при 80 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали полученное твердое вещество. Водный фильтрат промывали этилацетатом, доводили pH до 1 с помощью концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Полученные экстрагированные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (1,92 г, 6,74 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 2H), 5,16 (шс, 1H), 4,32 (м, 2H), 3,65 (дд, $J=10,2, 5,7$ Гц, 1H), 3,31 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,90 (м, 1H); МС (ИР+) 285,2 (M+1), 307,2 (M+Na), (ИР-) 283,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}= (+) 48,89$ [0,27, MeOH].

Стадия 10: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**1p**)

К смеси (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,2 г, 0,703 ммоль), 5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**1m**) (0,19 г, 0,703 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (EEDQ, 0,174 г, 0,703 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24

г, элюируя 0-100% смесью СМА 80 в хлороформе) с получением (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**1p**) (65 мг, 0,121 ммоль, выход 17,23%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65-9,53 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,05 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,27 (дт, $J=7,6, 3,2$ Гц, 4H), 7,20-7,12 (м, 3H), 5,29 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,6$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,2, 5,6$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=10,0, 3,9$ Гц, 1H), 2,38 (ddd, $J=18,8, 9,2, 4,7$ Гц, 2H), 2,27 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,96-1,85 (м, 1H), 0,98-0,85 (м, 1H), 0,36 (дт, $J=8,4, 2,8$ Гц, 2H), 0,05 (дд, $J=5,6, 4,0$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,72 (д, $J=2,9$ Гц); МС (ИР-) 535,4, 536,3, 537,4 (м, М-1, М-2); чистота по ВЭЖХ 93,5%.

Схема 2

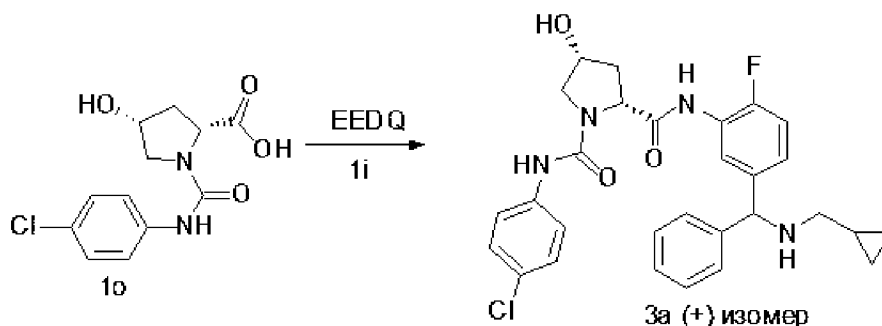


Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**2a**)

К раствору (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,2 г, 0,703 ммоль), 2-фторанилина (0,078 г, 0,703 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0,174 г, 0,703 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью этилацетата в гексане, от 0 до 100%) с получением (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**2a**) (140 мг, 0,371 ммоль, выход 52,7%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 5,76 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,10-4,92 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,92-2,77 (м, 1H), 2,47-2,24 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,05; МС (ИР+) 400,3 (M+Na), 777,4 (2M+Na), (ИР-) 376,3 (M-1); чистота по ВЭЖХ 99,51%.

Схема 3



Получение

(2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-

(циклопропилметиламино) (фенил)

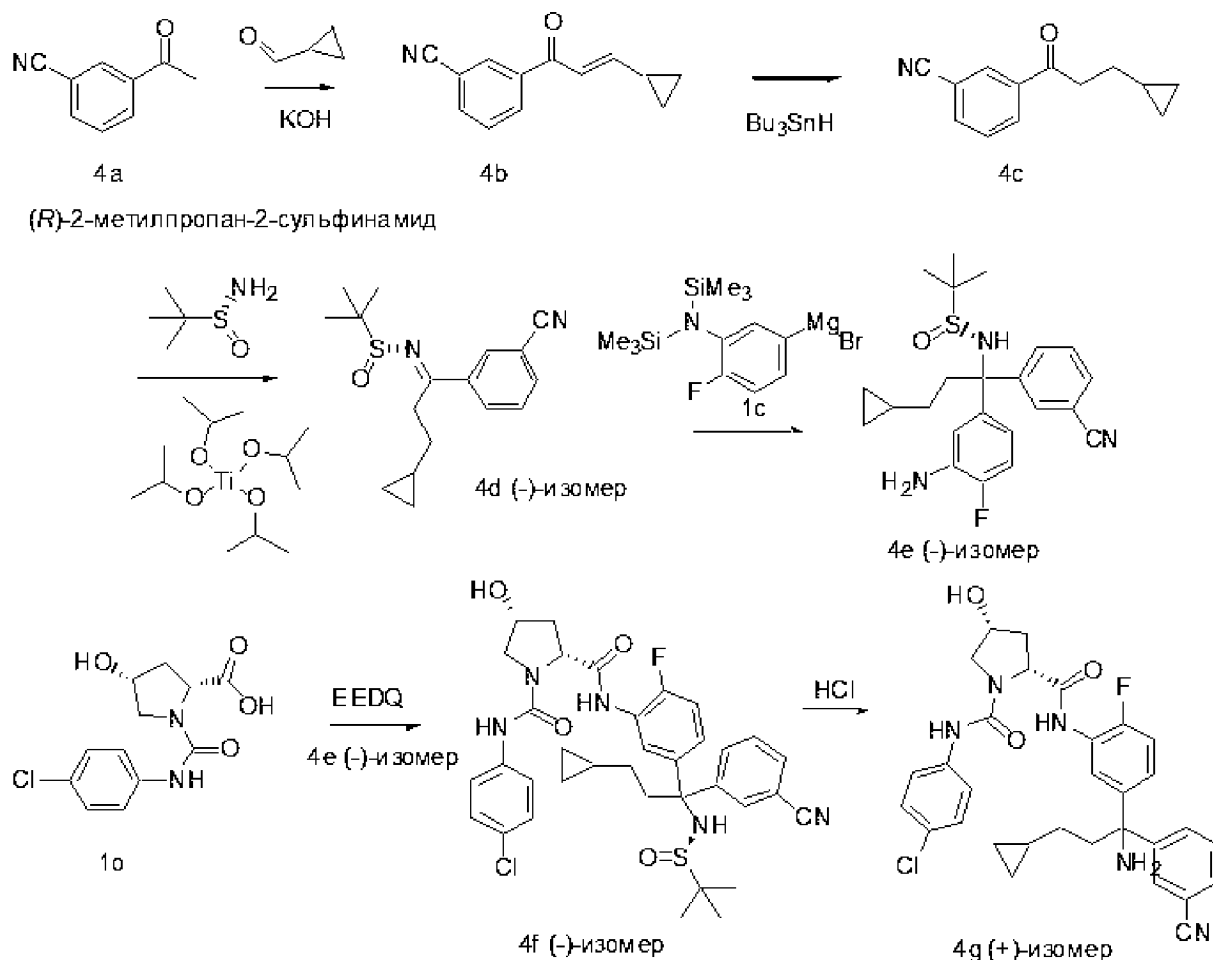
метил)-2-фторфенил)-4-

гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (3a)

К смеси (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (1o) (0,205 г, 0,721 ммоль), (-)-5-(циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторанилина (1i) (0,195 г, 0,721 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0,178 г, 0,721 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)- (циклопропилметиламино) (фенил) метил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (3a) (25 мг, 0,047 ммоль, выход 6,45%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,14-7,98 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 4H), 7,21-7,09 (м, 3H), 5,30 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=10,0, 4,1$ Гц, 1H), 2,39 (м, 2H), 2,27 (д, $J=6,7$ Гц,

2H), 1,90 (м, 1H), 0,90 (м, 1H), 0,43-0,30 (м, 2H), 0,06-0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,88; Масс-спектрометрия (ИР+) 537,4, 539,5 (М, М+2), (ИР-) 537,3, 535,4 (м, М-2); чистота по ВЭЖХ 96,99%; оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (+) 132$ [0,2, MeOH].

Схема 4



Получение (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**4g**)

Стадия 1: Получение 3-(3-циклопропилакрилоил) бензонитрила (**4b**)

К перемешанному раствору 3-ацетилбензонитрила (**4a**) (50 г, 344 ммоль) в метаноле (800 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (41 мл, 549 ммоль), затем гидроксид калия (1 М водный раствор, 67 мл, 67 ммоль). Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью HCl до pH 6 (75 мл, 1 н.) и концентрировали в вакууме, поддерживая

температуру бани ниже 35 °С. Остаток разбавляли этилацетатом (1200 мл) и промывали водой (800 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**4b**) (72,42 г) в виде бесцветной жидкости, которую использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (дп, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (дддт, *J*=6,3, 3,7, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,80-7,65 (м, 2H), 7,32 (дд, *J*=15,1, 7,6 Гц, 1H), 6,60 (ддд, *J*=15,0, 11,3, 10,4 Гц, 1H), 1,91-1,74 (м, 1H), 1,04 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**4c**)

К перемешанному раствору 3-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**4b**) (65,7 г, 333 ммоль) в бензоле (750 мл) добавляли три-*n*-бутилолова гидрид (185 мл, 666 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесь этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**4c**) (23,3, 116,9 ммоль, выход 34%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,41 (тд, *J*=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,24 (ддд, *J*=7,9, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (дт, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (тд, *J*=7,8, 0,6 Гц, 1H), 3,15 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,52 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 0,81-0,64 (м, 1H), 0,46-0,26 (м, 2H), 0,13-0,00 (м, 2H); МС (ИР-) 198,2 (М-1).

Стадия 3: Получение (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4d**)

Соединение (**4d**) получали из 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**4c**) (22,8 г, 114 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13,95 г, 114 ммоль), используя способ, описанный на стадии 3 схемы 1, с получением (-)-N-(1-(3-

цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4d**) (21,8 г, 72,1 ммоль, выход 63%) в виде светло-желтого сиропообразного вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 8,01 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,54-3,13 (м, 2H), 1,44 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,23 (с, 9H), 0,82-0,65 (м, 1H), 0,44-0,29 (м, 2H), 0,11-0,00 (м, 2H); МС (ИР+) 303,3 (M+1); (ИР-) 301,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D$ (-) 66,92 (0,26, MeOH).

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**)

К перемешанному раствору (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4d**) (17,72 г, 58,6 ммоль) в толуоле (350 мл) при -20°C по каплям добавляли свежеприготовленный раствор (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния бромида (**1c**) (160 мл, 120 ммоль, 0,75 н.) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и гасили 1 н водным раствором KHSO_4 (275 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, разбавляли водой (100 мл), подщелачивали 2 н раствором NaOH до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (600 мл, 300 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили и концентрировали в вакууме досуха. Неочищенный остаток растирали с этилацетатом и собирали полученное твердое вещество фильтрацией с получением при высушивании под вакуумом (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (10,4 г, выход 42,91%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 50%) с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (4,11 г, выход 16,95%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (дт, $J=8,1$,

1,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (ддд, J=8,5, 4,3, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,66-2,40 (м, 2H), 1,20-1,03 (м, 1H), 1,12 (с, 9H), 1,01-0,81 (м, 1H), 0,72-0,57 (м, 1H), 0,36 (м, 2H), 0,03-0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,34; МС (ИР+): 436,4 (M+Na); ИК (KBr) 2235 см^{-1} ; оптическое вращение: $[\alpha]_D$ (-) 107,95 (0,78, MeOH); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{OS}$: С, 66,80; Н, 6,82; N, 10,16; найдено: С, 67,06; Н, 6,82; N, 10,28.

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4f**).

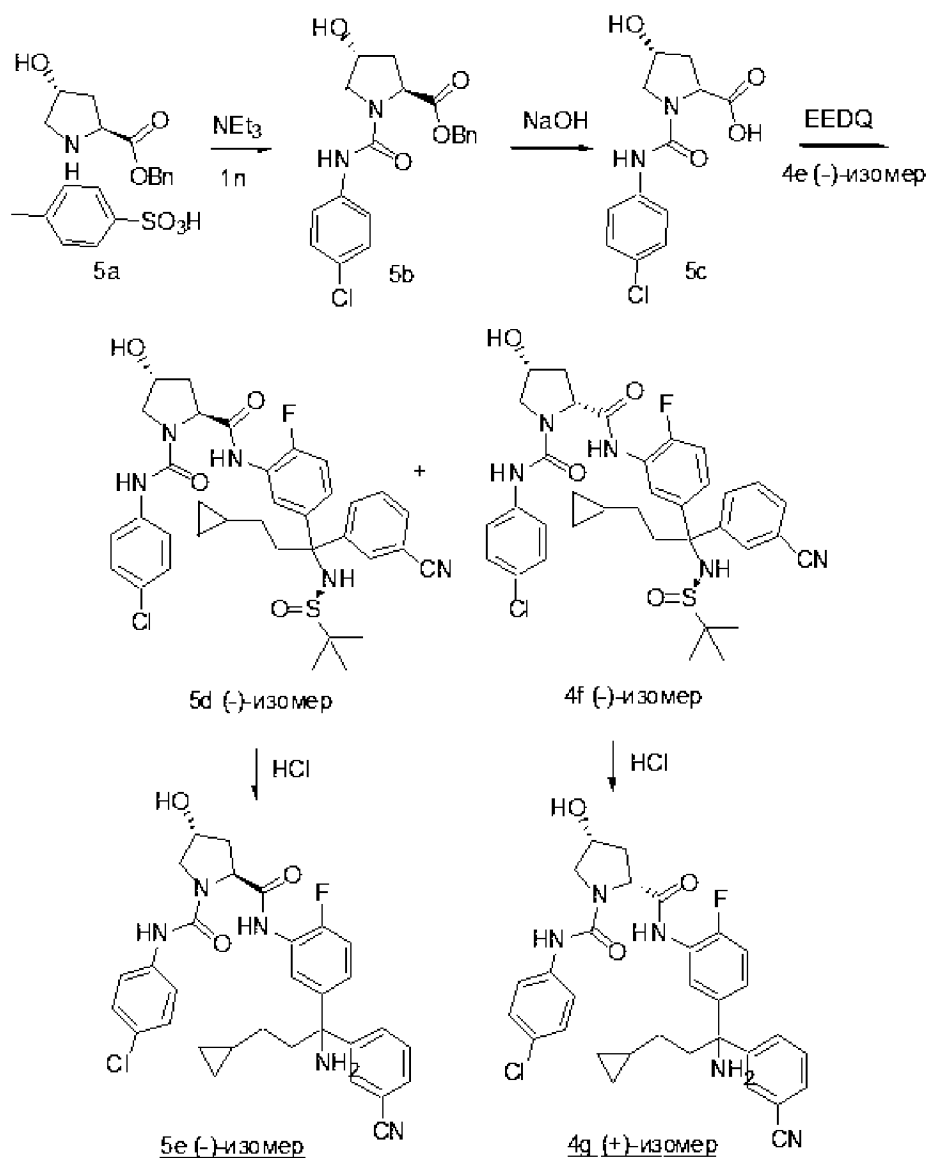
К смеси (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,2 г, 0,703 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (0,291 г, 0,703 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0,174 г, 0,703 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4f**) (175 мг, 0,257 ммоль, выход 36,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,66 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,61-7,47 (м, 4H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 4,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=10,0, 5,2 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=10,0, 3,9 Гц, 1H), 2,78-2,53 (м, 2H), 2,38 (с, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,13 (с, 10H), 0,90 (м, 1H), 0,63 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,03 - -0,19 (м, 2H); ^{9}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,58; МС (ИР+) 680,5 (M+1), 702,5,

704,5 (M+Cl), (ИР-) 714,4, 716,5 (M+Cl); ИК (KBr) 2231 см⁻¹; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 19,4$ [0,175, MeOH].

Стадия 6: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4g**)

К перемешанному раствору (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4f**) (160 мг, 0,235 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли концентрированную HCl (0,098 мл, 1,176 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4g**) (42 мг, 0,073 ммоль, выход 31,0%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 5,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=9,1, 4,7 Гц, 1H), 4,34 (к, J=4,8 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=10,1, 5,3 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=10,1, 4,0 Гц, 1H), 2,46-2,28 (м, 3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,02 (м, 2H), 0,70-0,56 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,08 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -129,29; МС (ИР-) 575,3 (M-1); чистота по ВЭЖХ 94,3%; анализ, рассчитанный для C₃₁H₃₁ClFN₅O₃ · 0,5H₂O: С, 63,64; Н, 5,51; N, 11,97; найдено: С, 63,68; Н, 5,75; N, 11,77; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 93,53$ [0,34, MeOH].

Схема 5



Получение (2S, 4R)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**5e**)

Стадия 1: Получение (2S, 4R)-бензил-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (**5b**)

Диизопропилэтиламин (1,918 мл, 10,98 ммоль) по каплям добавляли к суспензии (2S, 4R)-бензил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**5a**) (4,32 г, 10,98 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли 1-хлор-4-изоцианатобензол (**1n**) (1,686 г, 10,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и выливали в воду (50 мл). Отделившееся твердое вещество собирали фильтрацией с получением (2S, 4R)-бензил-1-(4-

хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (**5b**) в виде белого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с отфильтрованным твердым веществом с получением (2S,4R)-бензил-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (**5b**) (4,7 г, 12,54 ммоль) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,61-7,45 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 5H), 7,31-7,25 (м, 2H), 5,21 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,19-5,06 (м, 2H), 4,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,63 (дд, J=10,5, 4,6 Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,94 (м, 1H); МС (ИР+) 375,4 (M+1), 397,4 (M+Na), 749,6 (2M+1), 771,6 (2M+Na), (ИР-) 373,3 (M-1), 419,3 (M+Cl); оптическое вращение: [α]_D=(-) 70,08 [0,625, MeOH].

Стадия 2: Получение (4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**5c**)

К перемешанному раствору (2S,4R)-бензил-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (**5b**) (3 г, 8,00 ммоль) в метаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (1,601 г, 40,0 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола. Остаток растворяли в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×20 мл). Водный слой подкисляли концентрированной HCl до pH 2, экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**5c**) (1 г, 3,51 ммоль, выход 43,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,45 (2с, 1H), 7,61-7,42 (м, 2H), 7,37-7,21 (м, 2H), 5,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 3,63 (м, 1H), 3,34-3,21 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,22-2,00 (м, 1H); МС (ИР+) 285,2 (M+1), 307,1 (M+Na), (ИР-) 283,1 (M-1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**5d**) и (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**4f**).

В результате реакции (4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**5c**) (550 мг, 1,932 ммоль) с (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (**4e**) (799 мг, 1,932 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (478 мг, 1,932 ммоль), как описано на стадии 5 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали:

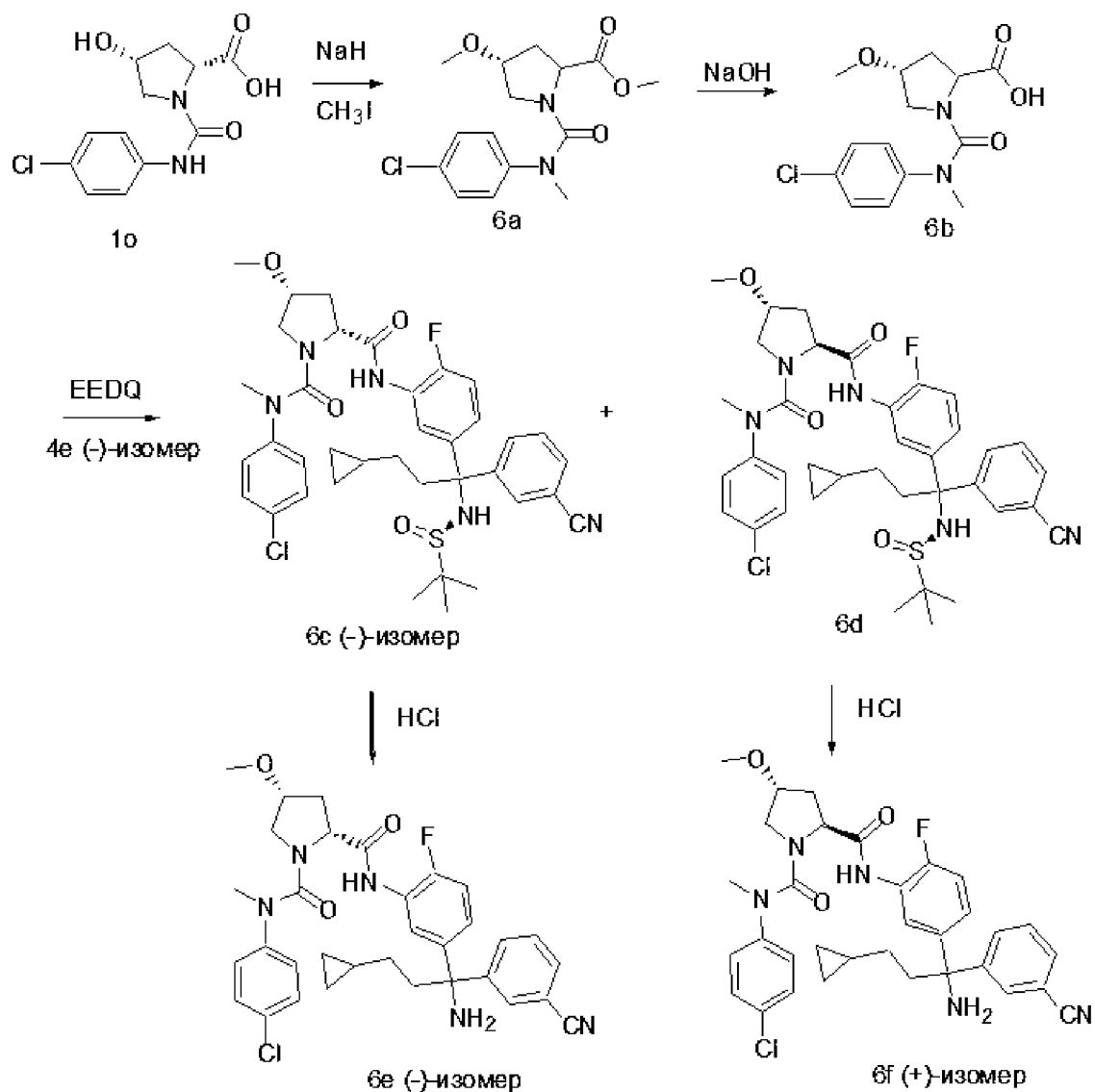
1. (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**4f**) (267 мг, 0,393 ммоль, выход 20,32%) в виде белого твердого вещества, затем

2. (2S,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**5d**) (203 мг, 0,298 ммоль, выход 15,45%) в виде светло-оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,18 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,66 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,68-2,54 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 1H), 1,11 (с, 10H), 0,89 (м, 1H), 0,72-0,49 (м, 1H), 0,33 (м, 2H), -0,02 - -0,20 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,00; МС (ИР-) 678,4, 679,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 190$ [0,08, MeOH].

Стадия 4: Получение (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**5e**)

В результате реакции (2S,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**5d**) (183 мг, 0,269 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,224 мл, 2,69 ммоль), как описано на схеме 4, стадии 6, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя от 0 до 30% СМА 80 в хлороформе) получали (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**5e**) (100 мг, 0,174 ммоль, выход 64,5%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,45 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 5,17 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,67 (дд, $J=10,3, 4,6$ Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,25-2,07 (м, 3H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,09-0,93 (м, 2H), 0,62 (м, 1H), 0,38-0,28 (м, 2H), -0,04 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,76; МС (ИР+) 598,4, 600,4 (M+Na); ВЭЖХ: 5,12 мин. (93,86%); оптическое вращение $[\alpha]_D=$ (-) 96,05 [0,86, MeOH].

Схема 6



Получение (2R, 4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6c**) и (2S, 4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6d**)

Стадия 1: Получение (4R)-метил-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**6a**)

К перемешанному раствору (2R, 4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидрокси-1-метил-2-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,837 г, 2,94 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,941 г, 23,52 ммоль)

и перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. К реакционной смеси при 0 °С добавляли метилиодид (1,471 мл, 23,52 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением 1 н водного раствора KHSO₄ (15 мл), воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 40 г, элюируя смесью (9:1) этилацетата и метанола в гексанах, от 0 до 40%], с получением ((4R)-метил-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**6a**) (250 мг, 0,765 ммоль, выход 26,0%), который использовали для следующей реакции; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49-7,40 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 2H), 4,54-4,30 (м, 1H), 3,90-3,74 (м, 1H), 3,67 (д, *J*=4,7 Гц, 3H), 3,29-3,18 (м, 1H), 3,11 (2с, 3H), 3,06 (2с, 3H), 2,70-2,21 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 1H); МС (ИР+) 349,3 (M+1).

Стадия 2: Получение ((4R)-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**6b**)

К перемешанному раствору ((4R)-метил-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**6a**) (250 мг, 0,765 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (0,765 мл, 3,06 ммоль, 4 н водный раствор), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Остаток растворяли в воде (30 мл), подкисляли 1 н раствором KHSO₄ и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением ((4R)-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**6b**) (230 мг, 0,735 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,64 (с, 1H), 7,47-7,31 (м, 4H), 4,40-4,24 (м, 1H), 3,90-3,73 (м, 1H), 3,33-3,16 (м, 1H), 3,11 (2с, 3H), 3,08

(2с, 3Н), 2,50-2,19 (м, 2Н), 1,80-1,57 (м, 1Н); МС (ЭР+) 313,3, (ЭР-) 311,2 (М-1).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6с**) и (2S,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6d**)

К смеси ((4R)-1-((4-хлорфенил)(метил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**6b**) (230 мг, 0,735 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (304 мг, 0,735 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (EEDQ, 182 мг, 0,735 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением:

1. (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6с**) (279 мг, 0,394 ммоль, выход 53,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,89 (с, 1Н), 8,02 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,73 (дт, J=7,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,66-7,58 (м, 1Н), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,40 (с, 4Н), 7,21 (дд, J=10,5, 8,8 Гц, 1Н), 7,17-7,05 (м, 1Н), 5,55 (с, 1Н), 4,75-4,56 (м, 1Н), 3,80 (с, 1Н), 3,16 (с, 3Н), 3,09 (с, 3Н), 3,03 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 2,78-2,67 (м, 2Н), 2,66-2,54 (м, 1Н), 2,47-2,23 (м, 1Н), 1,82-1,61 (м, 1Н), 1,15 (д, J=1,4 Гц, 9Н), 1,14-1,00 (м, 1Н), 1,04-0,76 (м, 1Н), 0,66 (м, 1Н), 0,36 (м, 2Н), 0,08 - -0,11 (м, 2Н); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -126,84; МС (ИР+) 708,6 (М+1), 730,6, 732,6 (М+Cl), (ИР-) 706,6, 708,6 (М-1).

2. (2S, 4R) -N1-(4-хлорфенил) -N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6d**) (200 мг, 0,282 ммоль, выход 38,4%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 7,95 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=7,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 (с, 4H), 7,22 (дд, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,58 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,94-3,79 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,73 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,74-1,50 (м, 1H), 1,28-1,16 (м, 1H), 1,15 (2с, 9H), 0,99-0,78 (м, 1H), 0,66 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,10 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -127,21; МС (ИР+) 708,6 (M+1), 730,6, 732,6 (M+Cl), (ИР-) 706,6, 708,6 (M-1).

Получение (2R, 4R) -N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил) -N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6e**)

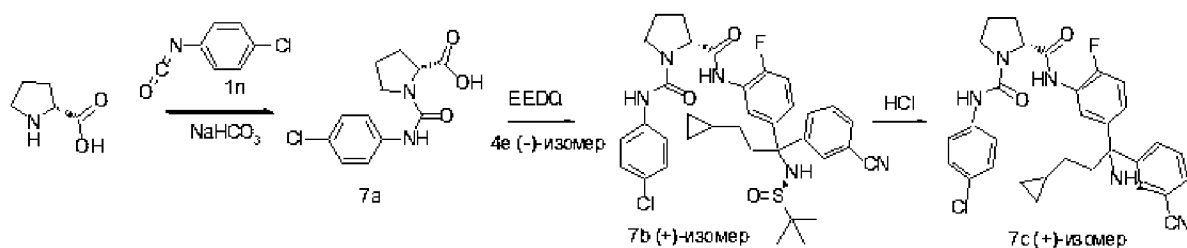
В результате реакции (2R, 4R) -N1-(4-хлорфенил) -N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6c**) (170 мг, 0,240 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,200 мл, 2,400 ммоль), как описано на схеме 4, стадии 6 для получения соединения **4g**, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя от 0 до 30% СМА 80 в хлороформе) получали (2R, 4R) -N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил) -N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6e**) (115 мг, 0,190 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,65 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,89 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,66 (ддт, $J=10,3, 7,7, 1,4$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 4H), 7,19-7,12 (м, 2H), 4,56 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,93-3,77 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,61-2,39 (м, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,31-2,14 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 1H), 1,13-0,97 (м, 2H), 0,77-0,57 (м, 1H), 0,42-0,27 (м, 2H), 3,42-

3,19 (м, 1H), -0,00 - -0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,01; МС (ИР+) 626,4, 628,4 (M+Na); чистота по ВЭЖХ 99,04%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 142,49$ [1,005, MeOH].

Получение (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6f**).

В результате реакции (2S,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6d**) (238 мг, 0,336 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,280 мл, 3,36 ммоль), как описано на схеме 4, стадии 6 для получения соединения **4g**, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12г, элюируя от 0 до 30% СМА 80 в хлорформе) получали (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-N1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**6f**) (106 мг, 0,175 ммоль, выход 52,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,89 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,48 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,5$ Гц, 4H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,63 (дд, $J=10,3, 7,0$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,05 (м, 2H), 0,66 (м, 1H), 0,36 (м, 2H), -0,03 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,42; МС (ИР+) 626,4, 627,5 (M+Na), (ИР-) 602,5, 603,3 (M-1); чистота по ВЭЖХ 91,30%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 189,77$ [0,86, MeOH].

Схема 7



Получение (R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**7c**)

Стадия 1: Получение (R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил) пирролидин-2-карбоновой кислоты (**7a**)

В результате реакции D-пролина (1,0 г, 8,69 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (69,5 мл, 34,7 ммоль, 0,5 М) с 4-хлорфенилизоцианатом (**1n**) (2,223 мл, 17,37 ммоль) с применением условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил) пирролидин-2-карбоновую кислоту (**7a**) (1,6 г, 5,95 ммоль, выход 68,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,66-7,41 (м, 2H), 7,41-7,09 (м, 2H), 4,44-4,16 (м, 1H), 3,67-3,38 (м, 2H), 2,28-2,05 (м, 1H), 1,92 (м, 3H); МС (ИР+) 269,1 (M+1), 291,2, 293,2 (M+Na), (ИР-) 267,2, 269,1 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 59,33$ [0,3, MeOH].

Стадия 2: Получение (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**7b**)

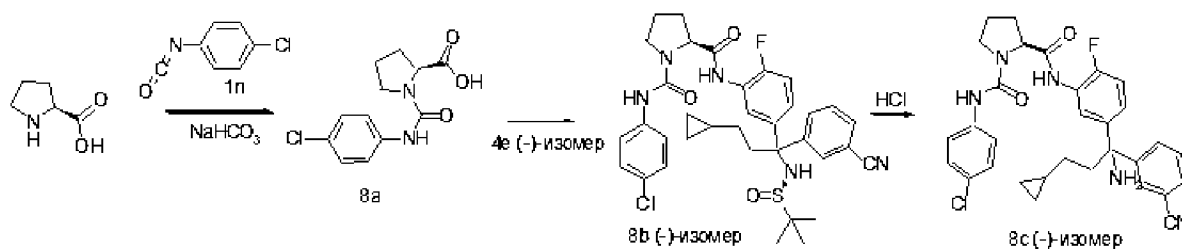
В результате реакции (R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил) пирролидин-2-карбоновой кислоты (**7a**) (0,5 г, 1,861 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (0,770 г, 1,861 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,460 г, 1,861 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил) пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**7b**) (1,08 г, 1,626 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,92 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,8$

Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,65-7,44 (м, 4H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,16-7,03 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,68-4,45 (м, 1H), 3,71-3,55 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 1H), 2,22-2,04 (м, 1H), 1,95 (м, 4H), 1,12 (с, 9H), 1,00-0,75 (м, 1H), 0,74-0,50 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), 0,10 - -0,25 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 127,07; МС (ИР+) 686,5, 688,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 142,65$ [0,415, MeOH].

Стадия 3: (R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**7c**)

В результате реакции (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**7b**) (0,9 г, 1,355 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (1,129 мл, 13,55 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**7c**) (200 мг, 0,357 ммоль, выход 26,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63 (ддт, $J=7,8, 6,1, 1,3$ Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,19-7,05 (м, 2H), 4,64-4,52 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 1,96 (м, 3H), 1,04 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,33 (м, 2H), -0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,97; МС (ИР+) 582,4 (M+Na), (ИР-) 558,5 (M-1), 594,3, 596,3 (M+Cl); IR(KBr) 3385, 2229, 1657, 1527, 1494, 1406 cm^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 23,57$ [0,28, MeOH].

Схема 8



Получение (S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**8c**)

Стадия 1: Получение (S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**8a**)

В результате реакции L-пролина (1,0 г, 8,69 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (69,5 мл, 34,7 ммоль, 0,5 М) с 4-хлорфенилизоцианатом (**1n**) (2,223 мл, 17,37 ммоль) с применением условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**8a**) (1,643 г, 6,11 ммоль, выход 70,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60–7,45 (м, 2H), 7,34–7,20 (м, 2H), 4,39–4,19 (м, 1H), 3,63–3,39 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,02–1,80 (м, 4H); МС (ИР+) 269,3 (M+1), 291,3, 293,3 (M+Na); (ИР-) 267,2 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 51,85$ [0,27, MeOH].

Стадия 2: Получение (S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**8b**)

В результате реакции (S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**8a**) (0,5 г, 1,861 ммоль), (R)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (0,770 г, 1,861 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,46 г, 1,861 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-

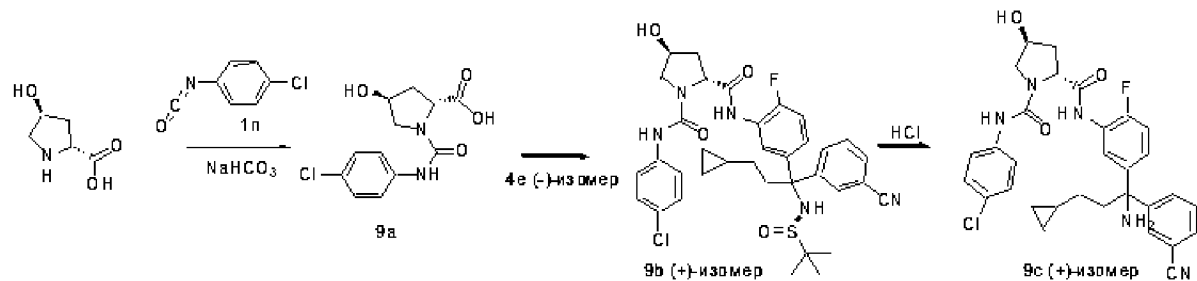
диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**8b**) (1,002 г, 1,509 ммоль, выход 81%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,02-7,91 (м, 1H), 7,78 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,61-7,45 (м, 4H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,20 (дд, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,72-4,49 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,06-1,85 (м, 4H), 1,12 (с, 10H), 0,97-0,78 (м, 1H), 0,70-0,54 (м, 1H), 0,45-0,26 (м, 2H), 0,02 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,28; МС (ИР+) 686,5, 688,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 208,15$ [0,27, MeOH].

Стадия 3: (S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**8c**)

В результате реакции (S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**8b**) (0,9 г, 1,355 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (1,129 мл, 13,55 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**8c**) (300 мг, 0,536 ммоль, выход 39,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,96 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,63 (ддт, $J=7,8, 4,7, 1,3$ Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,12 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,66-4,45 (м, 1H), 3,69-3,54 (м, 1H), 3,56-3,42 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,27-2,06 (м, 2H), 2,04-1,86 (м, 4H), 1,11-0,89 (м, 2H), 0,73-0,54 (м, 1H), 0,40-0,25 (м, 2H), -0,02 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,04; МС (ИР+) 582,4; 584,5 (M+Na), (ИР-) 558,4 (M-1); ИК (KBr) 3386, 2229, 1655, 1594, 1526, 1494, 1405 cm^{-1} ; оптическое

вращение $[\alpha]_D = (-)102,42 [1,035, \text{MeOH}]$; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_2$; C, 66,48; H, 5,58; N, 12,50; найдено: C, 66,23; H, 5,71; N, 12,24.

Схема 9



Получение (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**9c**)

Стадия 1: Получение (2R,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**9a**)

В результате реакции (2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (транс-D-4-гидроксипролин, 1,0 г, 7,63 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (61,0 мл, 30,5 ммоль, 0,5 М) с 4-хлорфенилизотиоцианатом (**1n**) (1,952 мл, 15,25 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**9a**) (1,643 г, 5,77 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 5,16 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,34 (м, 2H), 3,60 (дд, $J=10,4, 4,6$ Гц, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H); МС (ИР+) 285,3 (M+1), 307,2, 309,3 (M+Na), (ИР-) 283,2, 285,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+)54,375 [0,32, \text{MeOH}]$.

Стадия 2: Получение (2R,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**9b**)

В результате реакции (2R,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**9a**) (0,7 г, 2,459 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-

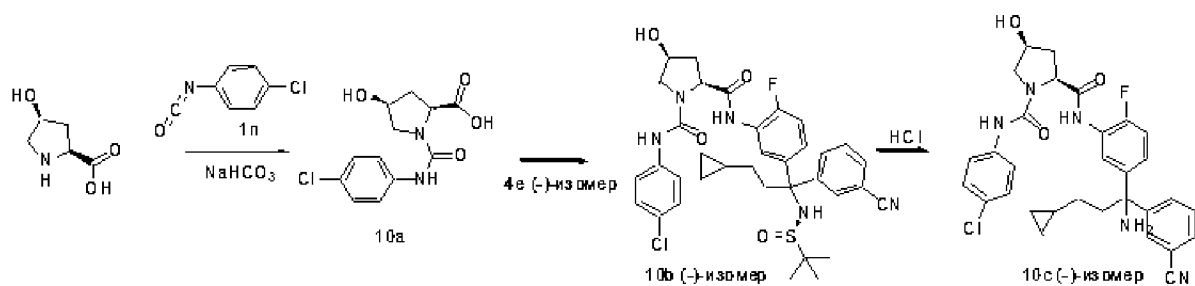
циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (1,017 г, 2,459 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксифинолин-1(2H)-карбоксилата (0,608 г, 2,459 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**9b**) (1,37 г, 2,014 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=7,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,63-7,45 (м, 4H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=10,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,19 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,66 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,67 (дд, $J=10,4, 4,6$ Гц, 1H), 3,44 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,80-2,53 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,04-1,84 (м, 1H), 1,12 (с, 10H), 1,05 (с, 1H), 0,90 (с, 1H), 0,63 (с, 1H), 0,39-0,27 (м, 2H), -0,03 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,81; МС (ИР+) 702,5, 704,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} (+) 20,71 [0,28, \text{MeOH}]$.

Стадия 3: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**9c**)

В результате реакции (2R,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**9b**) (0,725 г, 1,066 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,888 мл, 10,66 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**9c**) (210 мг, 0,365 ммоль,

выход 34,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,92 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,59–7,50 (м, 2H), 7,45 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32–7,22 (м, 2H), 7,18–7,08 (м, 2H), 5,17 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,67 (дд, $J=10,3, 4,6$ Гц, 1H), 3,47–3,36 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,11–0,91 (м, 2H), 0,62 (м, 1H), 0,41–0,22 (м, 2H), –0,08 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –127,52; МС (ИР+) 598,4, 600,4 (M+Na), (ИР–) 610,4, 612,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 132,69$ [0,82, MeOH].

Схема 10



Получение (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**10c**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**10a**)

В результате реакции (2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (цис-L-4-гидроксипролин, 1,0 г, 7,63 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (61,0 мл, 30,5 ммоль, 0,5 М) с 4-хлорфенилизотиоцианатом (**1n**) (1,952 мл, 15,25 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**10a**) (1,643 г, 5,77 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,33 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,64–7,43 (м, 2H), 7,37–7,14 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,51–4,16 (м, 2H), 3,65 (дд, $J=10,3, 5,6$ Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,97–1,78 (м, 1H); МС (ИР+) 307,2, 309,2 (M+Na), (ИР–) 283,2, 285,2 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(-) 37,74$ [0,265, MeOH].

Стадия 2: Получение (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**10b**)

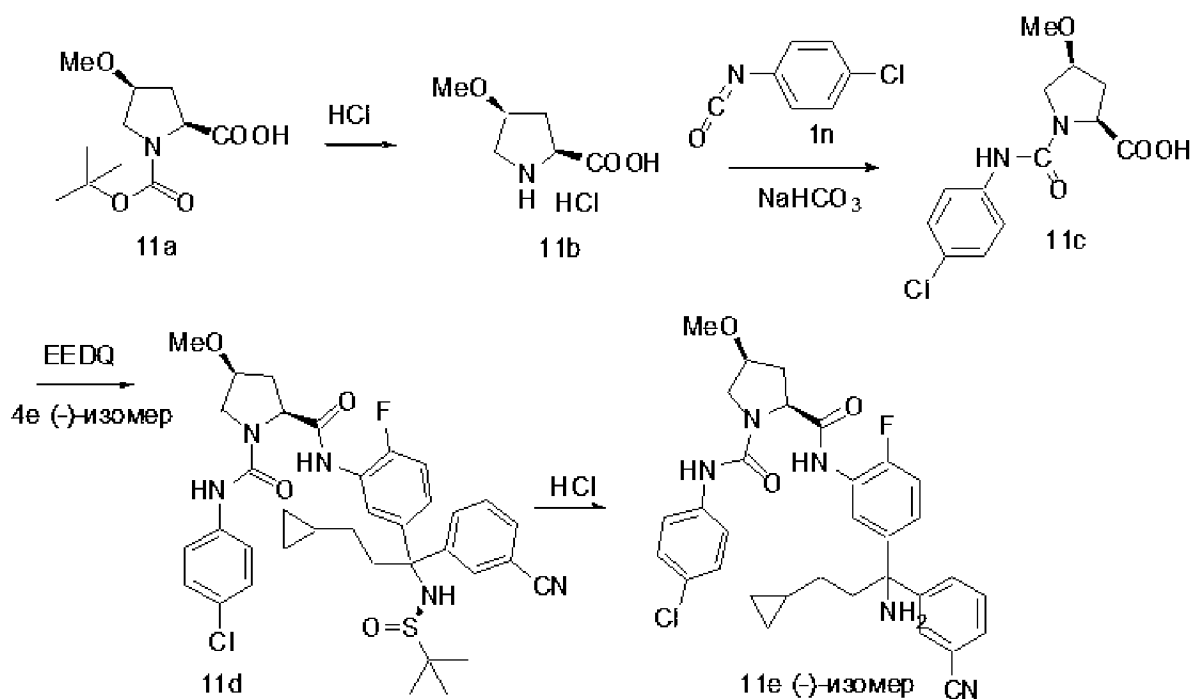
В результате реакции (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**10a**) (0,7 г, 2,459 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (1,017 г, 2,459 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,608 г, 2,459 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**10b**) (0,961 г, 1,413 ммоль, выход 57,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=7,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,62-7,45 (м, 4H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,20 (дд, $J=10,5, 8,7$ Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,32 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,39-4,25 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=10,1, 5,2$ Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=9,9, 3,9$ Гц, 1H), 2,75-2,51 (м, 2H), 2,49-2,20 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,13 (с, 9H), 1,07 (м, 1H), 0,90 (м, 1H), 0,64 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,06 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,68; МС (ИР+) 702,5, 704,5 (M+Na), (ИР-) 678,6, 680,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D=$ (-) 153,33 [0,27, MeOH].

Стадия 3: Получение (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**10c**)

В результате реакции (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**10b**) (0,5 г, 0,735 ммоль)

в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,613 мл, 7,35 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**10c**) (50 мг, 0,087 ммоль, выход 11,81%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,62 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,05 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,59–7,50 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34–7,24 (м, 2H), 7,19–7,04 (м, 2H), 5,30 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,54–3,43 (м, 1H), 2,40–2,08 (м, 5H), 1,90 (м, 1H), 1,02 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,07 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,13; МС (ИР+) 598,4, 600,4 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 51,85$ [0,7, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 63,15; H, 5,56; N, 11,88; найдено: C, 63,02; H, 5,89; N, 10,83.

Схема 11



Получение (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**11e**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (**11b**)

К перемешанному раствору (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**11a**) (полученной в соответствии со способом, описанным в публикации "Benzimidazole-proline derivatives as orexin receptor antagonists and their preparation", Boss, Christoph et al; из международной заявки на патент PCT 2013182972, 12 декабря 2013; 0,25 г, 1,019 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 6 н водный раствор HCl (0,680 мл, 4,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением (2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (**11b**) (0,185 г, 1,019 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в этом виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆/D₂O) δ 4,42 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,38 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,30 (дд, J=7,3, 3,2 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**11c**)

В результате реакции (2S,4S)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (**11b**) (182 мг, 1,0 ммоль) в водном растворе гидрокарбоната натрия (10 мл, 20 ммоль, 0,5 М) с 4-хлорфенилизоцианатом (**1n**) (10,256 мл, 2,0 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**11c**) (133 мг, 0,445 ммоль, выход 44,5%) МС (ИР+) 321,3, 323,3 (M+Na), (ИР-) 297,3, 299,3 (M-1).

Стадия 3: Получение (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**11d**)

В результате реакции (2S,4S)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**11c**) (120 мг, 0,402 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-

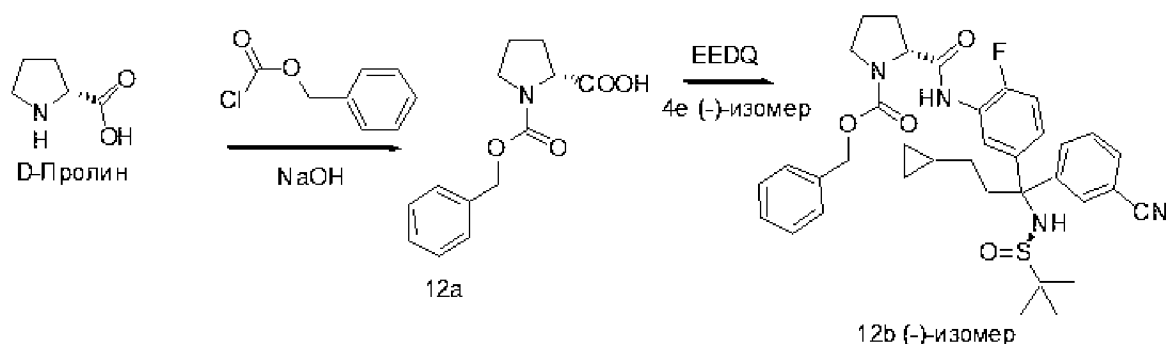
циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (166 мг, 0,402 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксифинолин-1(2H)-карбоксилата (99 мг, 0,402 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**11d**) (156 мг, 0,225 ммоль, выход 55,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,92 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,64-7,46 (м, 4H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,54 (дд, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,72 (дд, $J=10,6, 5,0$ Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,0, 2,4$ Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,69-2,51 (м, 2H), 2,43-2,24 (м, 1H), 2,23-2,06 (м, 1H), 1,12 (с, 10H), 0,99-0,79 (м, 1H), 0,63 (с, 1H), 0,42-0,27 (м, 2H), 0,06 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,19; МС (ИР+) 716,6, 718,5 (M+Na).

Стадия 4: Получение (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**11e**)

В результате реакции (2S,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**11d**) (0,143 г, 0,206 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,172 мл, 2,060 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**11e**) (80 мг, 0,136 ммоль, выход 65,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ 9,45 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,58–7,52 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32–7,25 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,53 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,73 (дд, $J=10,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,4, 3,3$ Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,47–1,98 (м, 6H), 1,11–0,92 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,33 (м, 2H), –0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ –128,86; МС (ИР+) 612,4, 614,4 (M+Na); ИК (KBr) 2229 см^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 56,57$ [0,495, MeOH]

Схема 12



Получение (R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**12b**)

Стадия 1: Получение (R)-1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**12a**)

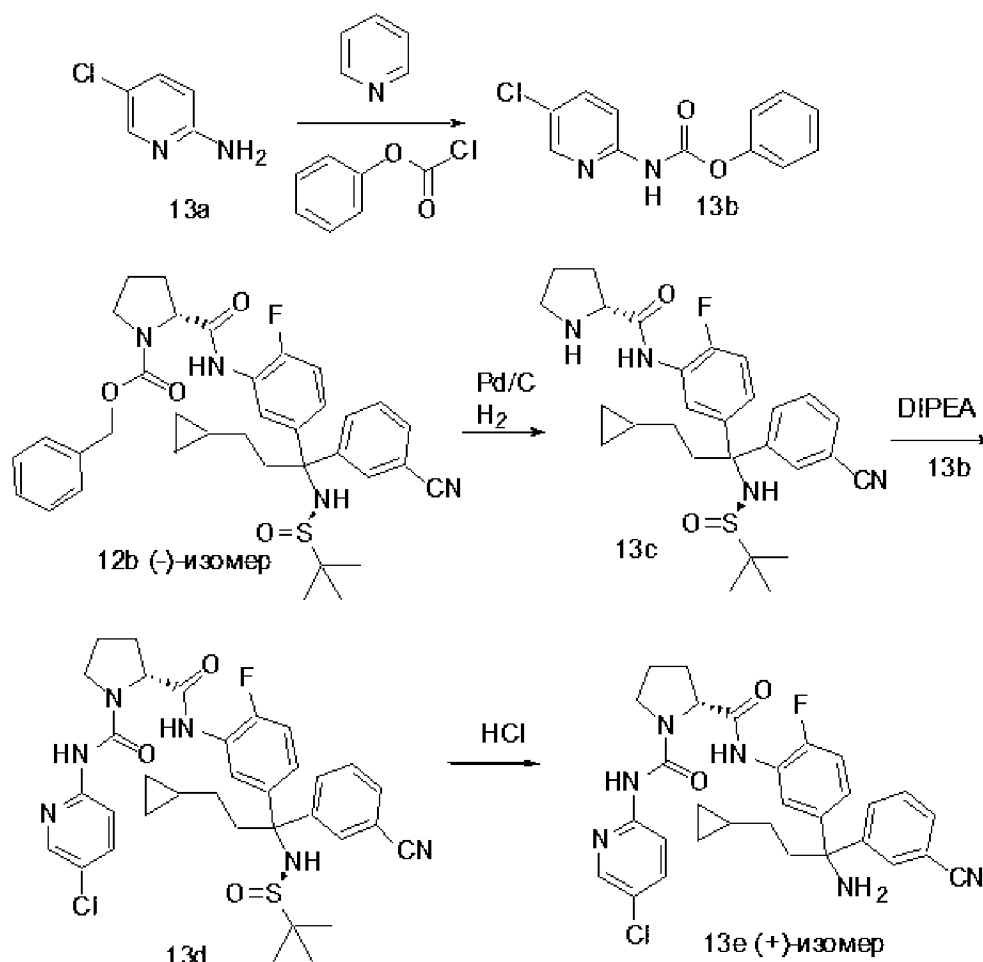
К перемешанному раствору D-пролина (1,2 г, 10,42 ммоль) в 2 н водном растворе NaOH (20,85 мл, 41,7 ммоль) при 0°C добавляли бензилхлорформиат (1,488 мл, 10,42 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь промывали МТВЭ (2×25 мл), подкисляли концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Этилацетатные слои объединяли, промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением (R)-1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**12a**) (2,41 г, 9,67 ммоль, выход 93%), которую использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,66 (с, 1H), 7,42–7,25 (м, 5H), 5,14–4,97 (м, 2H),

4,20 (ддд, $J=22,7, 8,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,50-3,25 (м, 2H), 2,32-2,08 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 3H); МС (ИР+) 250,2 (M+1), 272,2 (M+Na), (ИР-) 248,2 (M-1), 284,2 (M+Cl), 497,4 (2M-1).

Стадия 2: Получение (R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**12b**)

В результате реакции (R)-1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**12a**) (1 г, 4,01 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (1,659 г, 4,01 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,992 г, 4,01 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (**12b**) (2,4 г, 3,72 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,29-7,06 (м, 5H), 5,52 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 5,14-4,93 (м, 2H), 4,62-4,38 (м, 1H), 3,58-3,33 (м, 2H), 2,72-2,57 (м, 1H), 2,33-2,08 (м, 1H), 1,97-1,73 (м, 4H), 1,12 (2с, 9H для ротамеров), 1,11-1,00 (м, 1H), 0,86 (м, 1H), 0,62 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), 0,01 - -0,18 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,74; МС (ИР+) 645,6 (M+1), 667,6 (M+Na), (ИР-) 643,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 21,18$ [0,255, MeOH].

Схема 13



Получение (R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**13e**)

Стадия 1: Получение фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбамата (**13b**)

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-амино-5-хлорпиридина (**13a**) (5 г, 38,9 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли пиридин (4,72 мл, 58,3 ммоль) и фенилхлорформиат (4,88 мл, 38,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 часов, разбавляли водой (100 мл) и дихлорметаном (50 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили при 50 °С под вакуумом с получением фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбамата (**13b**) (9,519 г, 38,3 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,38 (дд, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H), 7,36-7,17 (м, 3H).

Стадия 2: Получение (R)-N-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-2-карбоксамида (**13c**)

К суспензии 10% палладия на угле (0,165 г, 0,155 ммоль) в этаноле (75 мл) добавляли раствор (R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**12b**) (1 г, 1,551 ммоль) в этаноле и гидрировали во встряхивателе Парра при 50 фунт/кв.дюйм в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита и концентрировали с получением (R)-N-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-2-карбоксамида (**13c**) (815 мг, 1,596 ммоль, выход 103%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,13 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=7,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,60 (дт, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,74 (дд, $J=9,1, 5,2$ Гц, 1H), 3,43 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,71-2,53 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,79 (дк, $J=12,4, 6,5$ Гц, 1H), 1,72-1,56 (м, 2H), 1,14 (с, 9H), 0,99-0,82 (м, 1H), 0,74-0,54 (м, 1H), 0,35 (м, 2H), 0,04 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -131,82; МС (ИР+) 511,4 (M+1), 533,5 (M+Na), (ИР-) 509,4 (M-1).

Стадия 3: Получение (R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**13d**)

К раствору (R)-N-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-2-карбоксамида (**13c**) (0,763 г, 1,494 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбамат (**13b**) (0,446 г, 1,793 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,041 мл, 5,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл),

промывали водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**13d**)

(773 мг, 1,162 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,28 (дд, $J=2,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,96-7,86 (м, 2H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,71 (дт, $J=7,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,27-7,05 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,62 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,78-3,62 (м, 1H), 3,62-3,46 (м, 1H), 2,73-2,40 (м, 2H), 2,26-2,10 (м, 1H), 1,93 (м, 3H), 1,12 (с, 10H), 0,85 (м, 1H), 0,72-0,54 (м, 1H), 0,33 (м, 2H), 0,00 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,74.

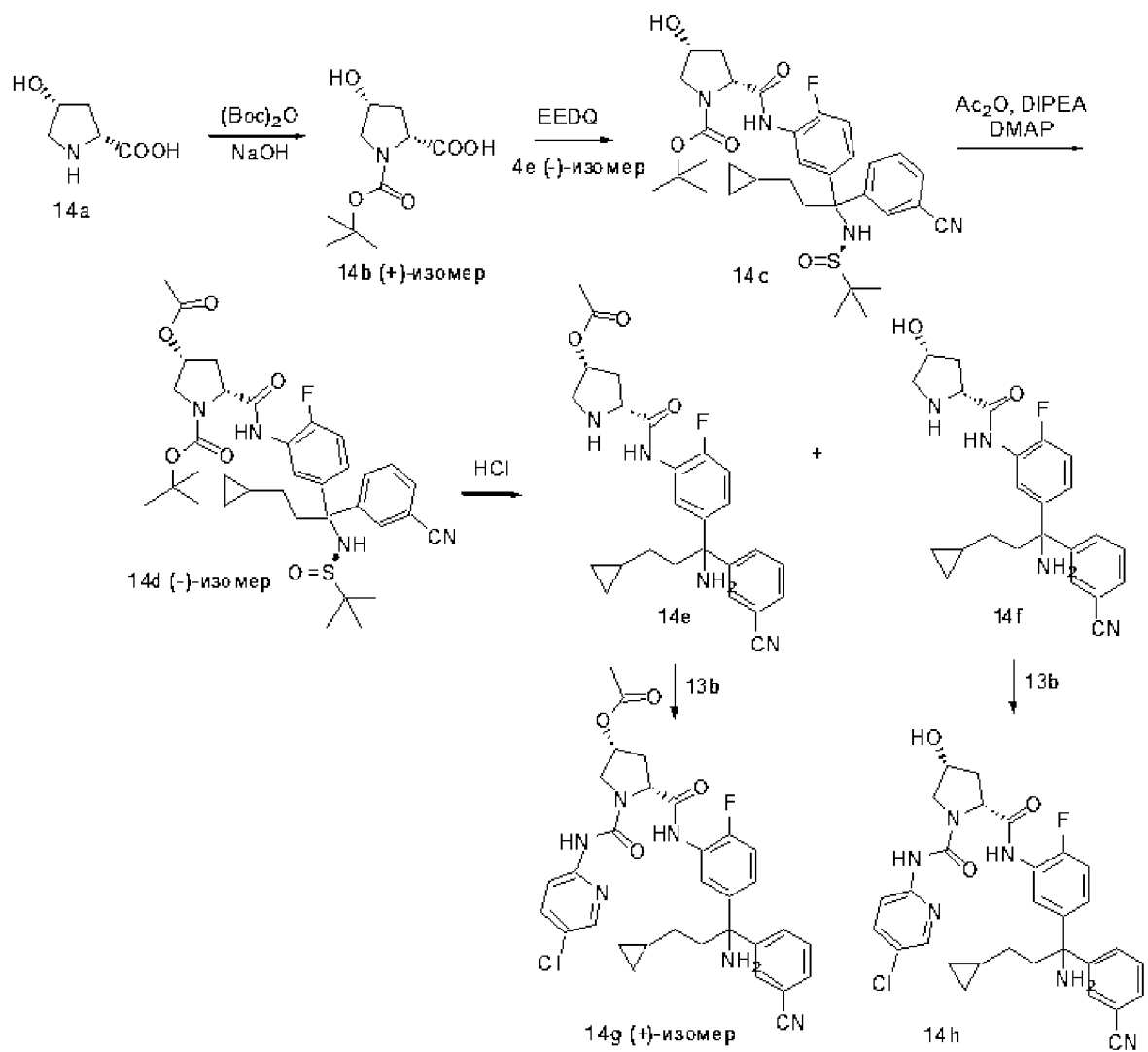
Стадия 4: Получение (R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**13e**)

В результате реакции (R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**13d**)

(554 мг, 0,833 ммоль) в этаноле (100 мл) с применением концентрированной HCl (0,694 мл, 8,33 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах, от 0 до 60%) получали (R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**13e**) (219 мг, 0,390 ммоль, выход 46,9%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,28 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,79 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,63 (ддт, $J=7,6, 5,9, 1,3$ Гц, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,40-

2,06 (м, 4H), 1,94 (м, 3H), 1,13-0,85 (м, 2H), 0,62 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), -0,03 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,82; МС (ИР+) 561,4, 562,4 (M+1), 583,4, 585,5 (M+Na); ИК (KBr) 2229 см^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 160,49$ [0,82, MeOH].

Схема 14



Получение (2R, 4R) -N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**14h**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R) -1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**)

К раствору (2R, 4R) -4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14a**) (10 г, 76 ммоль) в ТГФ: H_2O (125 мл, 2:1) добавляли 2,5 М водный раствор гидроксида натрия (42,1 мл, 105 ммоль), затем раствор ди-трет-бутилдикарбоната (22,80 г, 104 ммоль) в

ТГФ: H_2O (125 мл, 2:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 32 часов. Смесь концентрировали в вакууме для удаления ТГФ, а водный слой подкисляли 10% водным раствором гидросульфата калия (150 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученное полутвердое вещество кристаллизовали из горячего этилацетата с получением (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (13,58 г, 58,7 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 4,95 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 4,20 (к, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 3,48 (дт, $J=10,8, 5,4$ Гц, 1H), 3,09 (ддд, $J=10,6, 6,2, 4,2$ Гц, 1H), 2,41-2,20 (м, 1H), 1,81 (дт, $J=12,8, 5,0$ Гц, 1H), 1,37 (д, $J=15,9$ Гц, 9H); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 4,34 (ддд, $J=5,8, 4,0, 1,5$ Гц, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,61 (дд, $J=11,1, 5,6$ Гц, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,54-2,32 (м, 1H), 2,15-1,97 (м, 1H), 1,45 (д, $J=12,0$ Гц, 9H); МС (ИР+) 254,3 (M+Na); МС (ИР-) 230,2 (M-1), 461,5 (2M-1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}= (+) 52,96$ [1,065, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**14c**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (0,752 г, 3,25 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (1,345 г, 3,25 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,804 г, 3,25 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

(**14c**) (0,84 г, 1,340 ммоль, выход 41,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 (с, 1H), 7,78 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,38-4,14 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,31-3,19 (м, 1H), 2,76-2,23 (м, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,12 (с, 18H), 1,00-0,79 (м, 2H), 0,76-0,56 (м, 1H), 0,35 (м, 2H), -0,00 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,33; МС (ИР+) 649,5 (M+Na), (ИР-) 625,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-трет-бутил-4-ацетокси-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**14d**)

К раствору (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**14c**) (0,8 г, 1,276 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли DIPEA (0,669 мл, 3,83 ммоль), уксусный ангидрид (0,145 мл, 1,532 ммоль), DMAP (7,80 мг, 0,064 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (2×25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 50%) с получением (2R,4R)-трет-бутил-4-ацетокси-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**14d**) (324 мг, 0,484 ммоль, выход 38,0%) в виде белого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,76-7,55 (м, 3H), 7,51 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 5,49 (с, 1H), 5,09 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,42 (2 набора дд, $J=32,7$, 7,2 Гц, 1H для ротамеров), 3,76-3,59 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 1H), 2,75-2,38 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,87 (2с, 3H для ротамеров), 1,36 (2с, 9H для ротамеров), 1,12 (с, 10H), 1,08-1,00 (м, 1H), 1,00-0,80 (м, 1H), 0,72-0,51 (м, 1H), 0,44-0,24

(м, 2H), -0,06 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,32; МС (ИР+) 691,6 (M+Na), (ИР-) 667,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 48,0$ [0,125, MeOH].

Стадия 4: Получение (3R,5R)-5-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илацетата (**14e**) и (2R,4R)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**14f**)

В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-4-ацетокси-2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**14d**) (0,32 г, 0,478 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,399 мл, 4,78 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 60%) получали

1. (3R,5R)-5-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илацетат (**14e**) (90 мг, 0,194 ммоль, выход 40,5%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,24-8,11 (м, 1H), 7,84 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (тт, $J=7,6, 1,3$ Гц, 2H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,06 (м, 2H), 5,07 (м, 1H), 3,81 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,26 (м, 5H), 2,06 (м, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,03 (м, 2H), 0,64 (м, 1H), 0,42-0,28 (м, 2H), -0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -132,66. МС (ИР+) 465,4 (M+1), 487,4 (M+Na), (ИР-) 463,4 (M-1), 499,5 (M+Cl).

2. (2R,4R)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**14f**) (100 мг, 0,237 ммоль, выход 49,5%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,42-8,22 (м, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,74-7,59 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,25-6,94 (м, 2H), 4,67 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,84-3,60 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,72 (дд, $J=10,6, 3,0$ Гц, 1H), 2,43-2,03 (м, 6H), 1,83 (дт, $J=13,0, 3,9$ Гц, 1H), 1,14-0,88 (м, 2H), 0,76-0,51 (м, 1H), 0,46-0,25 (м, 2H), -0,03 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-

d_6) δ -133,44; МС (ИР+) 423,4 (M+1), 445,4 (M+Na), (ИР-) 457,4 (M+Cl).

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**14h**)

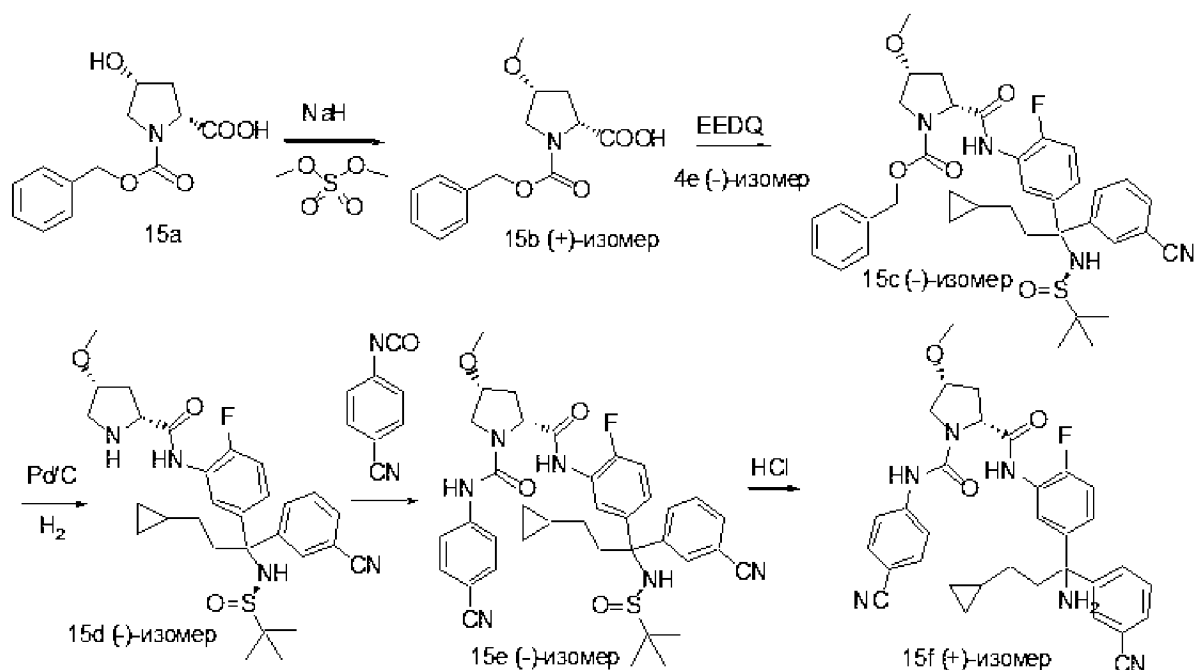
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**14f**) (92 мг, 0,218 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (54,1 мг, 0,218 ммоль), как описано на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**14h**) (34 мг, 0,059 ммоль, выход 27,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,67 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 8,01 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,94-7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, $J=9,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=7,4$, 2,0 Гц, 2H), 5,31 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,31 (к, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,51 (дд, $J=10,5$, 4,2 Гц, 1H), 2,47-2,28 (м, 3H), 2,28-2,10 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,01 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,03 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,70; МС (ИР+) 577,5, 579,5 (M+1); ИК (KBr) 2229 cm^{-1} .

Получение (3R,5R)-5-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1-(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-3-илацетата (**14g**)

В результате реакции (3R,5R)-5-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илацетата (**14e**) (81 мг, 0,174 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (43,4 мг, 0,174 ммоль), как описано на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% СМА 80 в хлороформе) получали (3R,5R)-5-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-

2-фторфенилкарбамоил)-1-(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил) пирролидин-3-илацетат (**14g**) (24 мг, 0,039 ммоль, выход 22,23%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=9,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,75 (дд, $J=7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 5,19 (к, $J=4,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,88 (дд, $J=11,7, 5,2$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,22 (м, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,12-0,91 (м, 2H), 0,72-0,50 (м, 1H), 0,42-0,28 (м, 2H), -0,03 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -126,76; МС (ИР-) 617,4 (M-1), 653,3, 655,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 109,1$ [0,165, MeOH].

Схема 15



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-цианофенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15f**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15b**)

К суспензии гидроксида натрия (60% дисперсия в масле, 2,262 г, 56,5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -10°C добавляли раствор (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15a**) (2,5 г, 9,42 ммоль) в ТГФ (60 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли диметилсульфат (0,901 мл, 9,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и концентрировали в вакууме для удаления ТГФ. Реакционную смесь подщелачивали, промывали водой, подкисляли и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный этилацетатный слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15b**) (2,138 г, 7,66 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,56 (с, 1H), 7,55-7,12 (м, 5H), 5,23-4,88 (м, 2H), 4,29 (ддд, $J=21,9, 9,4, 3,0$ Гц, 1H), 3,95 (кт, $J=5,3, 2,7$ Гц, 1H), 3,61 (ддд, $J=15,6, 11,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,17 (2с, 3H, для ротамеров), 2,42-2,24 (м, 1H), 2,17-2,01 (м, 1H); МС (ИР-) 278,2 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 33,81 [0,775, \text{MeOH}]$.

Стадия 2: Получение (2R,4R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**15c**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15b**) (1,52 г, 5,44 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (2,251 г, 5,44 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (1,346 г, 5,44 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**15c**) (3,15 г, 4,67 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ

9,54 (2с, 1Н, для ротамеров), 7,86 (м, 1Н), 7,79 (м, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,65-7,56 (м, 1Н), 7,52 (м, 1Н), 7,38 (м, 2Н), 7,19 (м, 5Н), 5,50 (2с, 1Н, для ротамеров), 5,18-4,93 (м, 2Н), 4,54-4,33 (м, 1Н), 4,05-3,93 (м, 2Н), 3,75-3,59 (м, 1Н), 3,49-3,39 (м, 1Н), 3,19 (2с, 3Н, для ротамеров), 2,51 (м, 2Н), 2,12-2,00 (м, 1Н), 1,17-1,01 (м, 10Н), 0,98-0,81 (м, 1Н), 0,71-0,55 (м, 1Н), 0,42-0,25 (м, 2Н), 0,01 - -0,13 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,94, -127,36; МС (ИР+) 675,5 (M+1), 697,5, 698,5 (M+Na), (ИР-) 673,5 (M-1), 709,4, 710,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 58,2$ [0,165, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**15d**)

В результате дебензилирования посредством гидрирования (2R,4R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**15c**) (3,05 г, 4,52 ммоль) в этаноле (100 мл), с применением 10% палладия на угле (0,265 г, 0,249 ммоль) в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**15d**) (2,4 г, 4,44 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 8,29 (дд, $J=7,7, 2,4$ Гц, 1Н), 7,80 (т, $J=1,8$ Гц, 1Н), 7,71 (дт, $J=7,4, 1,3$ Гц, 1Н), 7,62 (дт, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1Н), 7,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,21 (дд, $J=10,8, 8,7$ Гц, 1Н), 7,10-7,01 (м, 1Н), 5,47 (с, 1Н), 3,95-3,81 (м, 1Н), 3,74 (дд, $J=8,1, 5,1$ Гц, 1Н), 3,11 (с, 3Н), 3,08-2,97 (м, 1Н), 2,89 (дд, $J=11,1, 2,4$ Гц, 1Н), 2,75-2,56 (м, 2Н), 2,13-2,01 (м, 2Н), 1,14 (с, 10Н), 1,12-1,04 (м, 1Н), 0,96-0,80 (м, 1Н), 0,72-0,53 (м, 1Н), 0,43-0,27 (м, 2Н), 0,00 - -0,15 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132,45; МС (ИР+) 541,5 (M+1), (ИР-) 575,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 67,1$ [0,155, MeOH].

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N1-(4-цианофенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15e**)

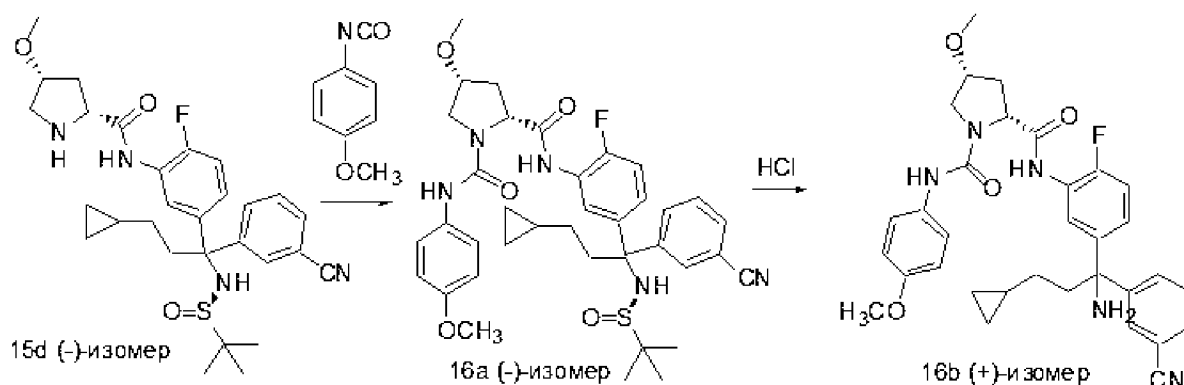
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**15d**) (0,5 г, 0,925 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), 4-изоцианатобензонитрила (0,267 г, 1,849 ммоль) с применением DIPEA (0,646 мл, 3,70 ммоль) в качестве основания, используя условия реакции и выделения продукта, описанные на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N1-(4-цианофенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15e**) (514 мг, 0,751 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,78 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 5H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=10,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,57 (дд, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,76 (дд, $J=10,6, 5,2$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=10,2, 2,9$ Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,76-2,53 (м, 1H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,13 (с, 9H), 1,11-1,01 (м, 1H), 0,98-0,80 (м, 1H), 0,72-0,55 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,51; МС: (ИР+) 685,5 (M+1), 707,5, 709,7 (M+Na), (ИР-) 719,5, 721,1 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 4,21$ [0,19, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-цианофенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15f**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-цианофенил)-N2-(5-((R)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15e**) (445 мг, 0,650 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,542 мл,

6,50 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 60%) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-цианофенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**15f**) (300 мг, 0,517 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,78-7,60 (м, 6H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 4,56 (дд, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 4,17-3,98 (м, 1H), 3,77 (дд, $J=10,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,63 (дд, $J=10,4, 3,4$ Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,41-2,14 (м, 5H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,09-0,92 (м, 2H), 0,76-0,49 (м, 1H), 0,41-0,27 (м, 2H), -0,04 - -0,19 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,39; МС (ИР+) 603,5, 604,5 (M+Na), (ИР-) 615,6, 617,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 108,68$ [0,265, MeOH].

Схема 16



Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16a**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**15d**) (0,5 г, 0,925 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), фенил 1-изоцианато-4-метоксибензола (0,240 мл, 1,849 ммоль), DIPEA (0,646 мл, 3,70

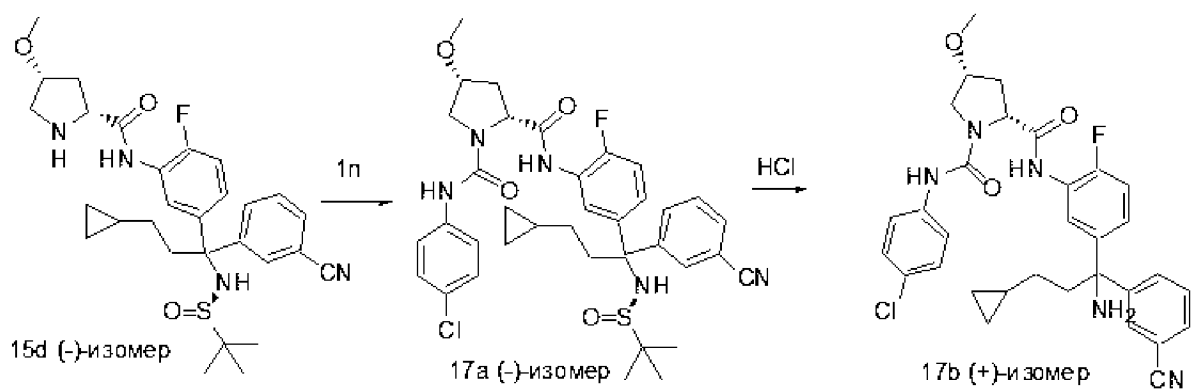
ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16a**) (552 мг, 0,800 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,50 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=7,7$, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 6,87-6,79 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 4,52 (дд, $J=9,2$, 3,7 Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,65 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,75-2,48 (м, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,13 (с, 10H), 1,00-0,79 (м, 1H), 0,43-0,25 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,43-0,25 (м, 2H), -0,01 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,51; МС (ИР+) 690,5 (M+1), 712,5, 713,5 (M+Na), (ИР-) 724,4, 726,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25}(-)$ 17,78 [0,36, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16b**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16a**) (485 мг, 0,703 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,586 мл, 7,03 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**16b**) (19 мг, 0,032 ммоль, выход 4,61%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71-7,57 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,88-6,75 (м, 2H), 4,51 (дд, $J=9,3$, 3,7 Гц, 1H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,38-

2,11 (м, 6H), 1,11-0,94 (м, 2H), 0,73-0,55 (м, 1H), 0,40-0,24 (м, 2H), -0,01 - -0,21 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 129,61; МС (ИР+) 586,5 (M+1), 608,5, 610,6 (M+Na), (ИР-) 620,5, 622,5 (M+Cl); ИК (KBr) 2228 см^{-1} ; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_4, 0,5\text{H}_2\text{O}$; С, 66,65; Н, 6,27; N, 11,78; найдено; С, 66,83; Н, 6,19; N, 11,71; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} (+) 95,48$ [0,155, MeOH].

Схема 17



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**17b**)

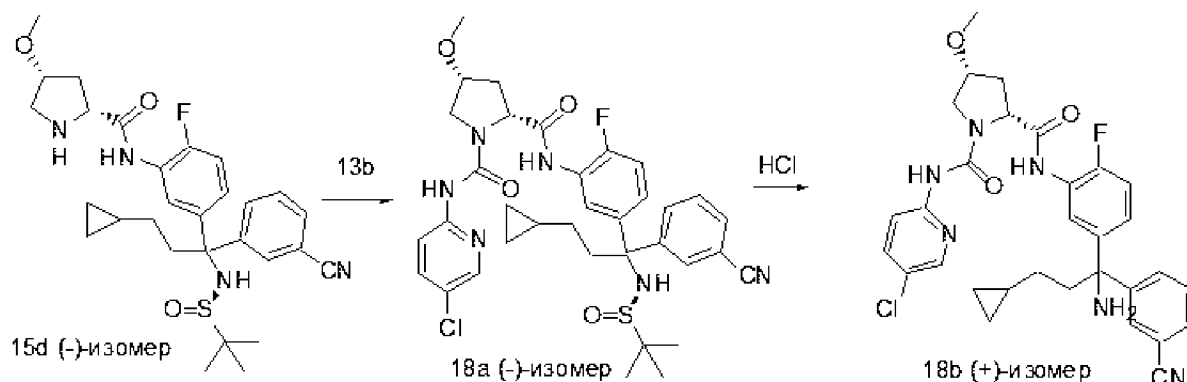
Стадия 1: Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**17a**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**15d**) (0,5 г, 0,925 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), 4-хлорфенилизоцианата (**1n**) (0,237 мл, 1,849 ммоль), DIPEA (0,646 мл, 3,70 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**17a**) (555 мг, 0,799 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,52-9,44 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,96-7,88 (м,

1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,63-7,46 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=10,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,63 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,13 (с, 9H), 1,12-1,01 (м, 1H), 0,98-0,76 (м, 1H), 0,72-0,56 (м, 1H), 0,43-0,22 (м, 2H), -0,02 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,06; МС: (ИР+) 694,5 (M+H), 716,5, 718,5 (M+Na), (ИР-) 728,5, 730,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 17,31$ [0,335, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-метокси-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**17b**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**17a**) (478 мг, 0,689 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,574 мл, 6,89 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**17b**) (52 мг, 8,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,67 (с, 1H), 9,21 (с, 3H), 8,56 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,84 (м, 1H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 4,56 (дд, $J=9,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,74 (дд, $J=10,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,15-0,99 (м, 2H), 0,78-0,57 (м, 1H), 0,45-0,17 (м, 2H), 0,17 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,67; МС (ИР+) 612,5, 614,4 (M+Na), (ИР-) 624,4, (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 71,88$ [0,32, MeOH]; анализ, рассчитанный для: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; С, 58,01; Н, 5,78; N, 10,57; найдено: С, 58,21; Н, 5,41; N, 10,24; ИК (KBr) 2233 cm^{-1} .



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**18b**)

Стадия 1: Получение ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**18a**)

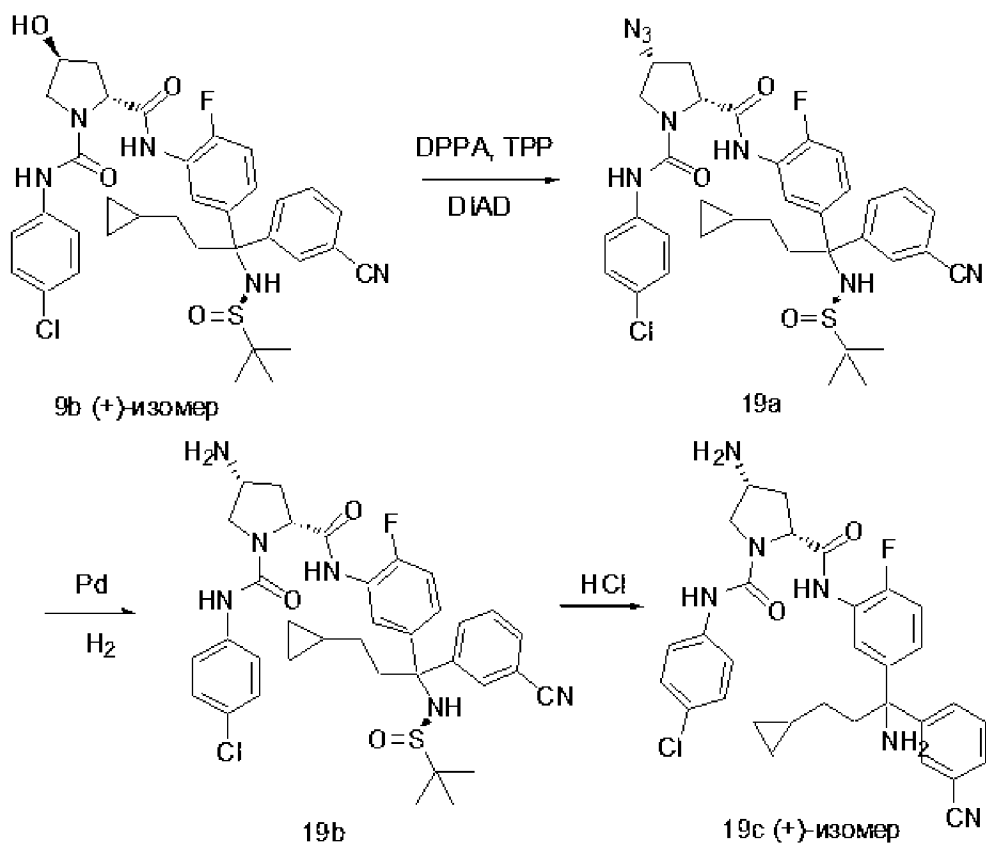
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**15d**) (0,475 г, 0,879 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), фенол-5-хлорпиридин-2-илкарбамата (**13b**) (0,437 г, 1,757 ммоль), DIPEA (0,614 мл, 3,51 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 3 схемы 13, получали ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**18a**) (484 мг, 0,696 ммоль, выход 79%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,30 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,84-7,77 (м, 2H), 7,71 (дт, $J=7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,59 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,81-3,63 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,75-2,52 (м, 2H), 2,48-2,29 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,13 (с, 10H), 0,97-0,80 (м, 1H), 0,72-0,49 (м, 1H), 0,40-0,27 (м, 2H), -0,01 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,91; МС (ИР+) 695,5 (M+1), 717,5, 719,5 (M+Na), (ИР-) 729,5, 731,5

(M+Cl); ИК (KBr) 2230 cm^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 19,10$ [0,335, MeOH]; CHN, рассчитано для: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; C, 59,69; H, 5,87; N, 11,93; найдено: C, 59,74; H, 5,75; N, 11,79.

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**18b**)

В результате реакции ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**18a**) (406 мг, 0,584 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением концентрированной HCl (0,487 мл, 5,84 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**18b**) (60 мг, 10%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 3H), 7,81 (дд, $J=9,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (ддт, $J=7,5$, 5,7, 1,3 Гц, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,57 (дд, $J=9,2$, 3,9 Гц, 1H), 4,10-3,97 (м, 1H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,41-2,18 (м, 5H), 2,17-2,00 (м, 1H), 1,08-0,94 (м, 2H), 0,72-0,53 (м, 1H), 0,42-0,25 (м, 2H), -0,03 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,61; МС (ИР+) 591,5, 593,4 (M+1), (ИР-) 625,3, 627,6 (M+Cl); анализ, рассчитанный для: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 62,52; H, 5,50; N, 14,11; найдено: C, 62,53; H, 5,52; N, 13,89; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 95,38$ [0,26, MeOH].

Схема 19



Получение (2R, 4R) - 4-амино-N2- (5- ((+) - 1-амино-1- (3-цианофенил) - 3-циклопропилпропил) - 2-фторфенил) - N1- (4-хлорфенил) пирролидин-1, 2-дикарбоксамида (**19c**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R) - 4-азидо-N1- (4-хлорфенил) - N2- (5- (1- (3-цианофенил) - 3-циклопропил-1- ((R) - 1, 1-диметилэтилсульфинамидо) пропил) - 2-фторфенил) пирролидин-1, 2-дикарбоксамида (**19a**)

К раствору (2R, 4S) - N1- (4-хлорфенил) - N2- (5- ((+) - 1- (3-цианофенил) - 3-циклопропил-1- ((R) - 1, 1-диметилэтилсульфинамидо) пропил) - 2-фторфенил) - 4-гидрокси-пирролидин-1, 2-дикарбоксамида (**9b**) (0, 502 г, 0, 738 ммоль) и трифенилфосфина (0, 581 г, 2, 214 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C добавляли смесь дифенилфосфоразидата (0, 477 мл, 2, 214 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (0, 430 мл, 2, 214 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры, перемешивали в течение 24 часов, разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2×25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток

очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, элюируя (9:1) смесью этилацетата и метанола в гексанах, от 0 до 100%) с получением (2R,4R)-4-азидо-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**19a**) (88 мг, 0,125 ммоль, выход 16,91%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,76 (м, 4H), 7,51 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,38-7,26 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,79 (м, 2H), 4,35-4,15 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,76 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,37-2,23 (м, 1H), 1,40-1,35 (м, 1H), 1,33 (с, 11H), 1,23-1,01 (м, 1H), 0,84 (м, 1H), 0,62-0,46 (м, 2H), 0,21-0,06 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,67.

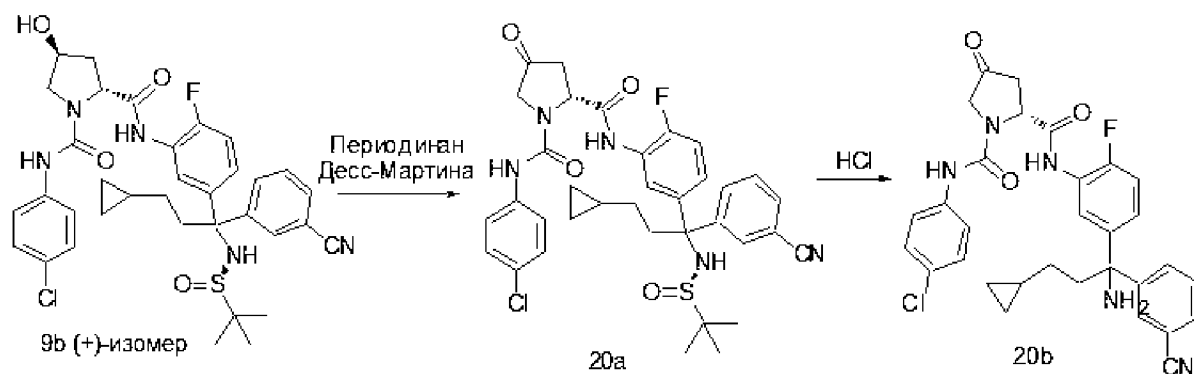
Стадия 2: Получение (2R,4R)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**19c**)

В результате гидрирования (2R,4R)-4-азидо-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**19a**) (0,08 г, 0,113 ммоль) в этаноле (10 мл), используя 10% палладий на угле (0,012 г, 0,011 ммоль) в качестве катализатора, в течение шести часов, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**19c**) (60 мг, 0,088 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (с, 1H), 8,11 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63-7,46 (м, 4H), 7,26 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,44 (дд, $J=9,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,74-3,40 (м, 3H), 2,76-2,21 (м, 4H), 1,78 (м, 1H), 1,13 (с, 10H), 1,02-0,74 (м, 1H), 0,74-0,51 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,06 (м, 2H); МС (ИР+) 679,6 (M+1); 702,5 (M+Na).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-4-амино-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**19c**)

В результате реакции (2R,4R)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**19c**) (0,052 г, 0,077 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,064 мл, 0,766 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-4-амино-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**19c**) (12 мг, 0,021 ммоль, выход 27,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,15-7,99 (м, 1H), 7,86 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,57-7,42 (м, 3H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 4,43 (дд, $J=9,0, 5,3$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J=9,6, 5,6$ Гц, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 4H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,84-1,63 (м, 1H), 1,12-0,93 (м, 2H), 0,72-0,55 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,01 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,51; МС (ИР-) 573,5, 575,4 (М-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 85,0$ [0,08, MeOH].

Схема 20



Получение (R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамида (**20b**)

Стадия 1: Получение (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-

диметилэтилсульфинамидо) пропил)-2-фторфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамида (**20a**)

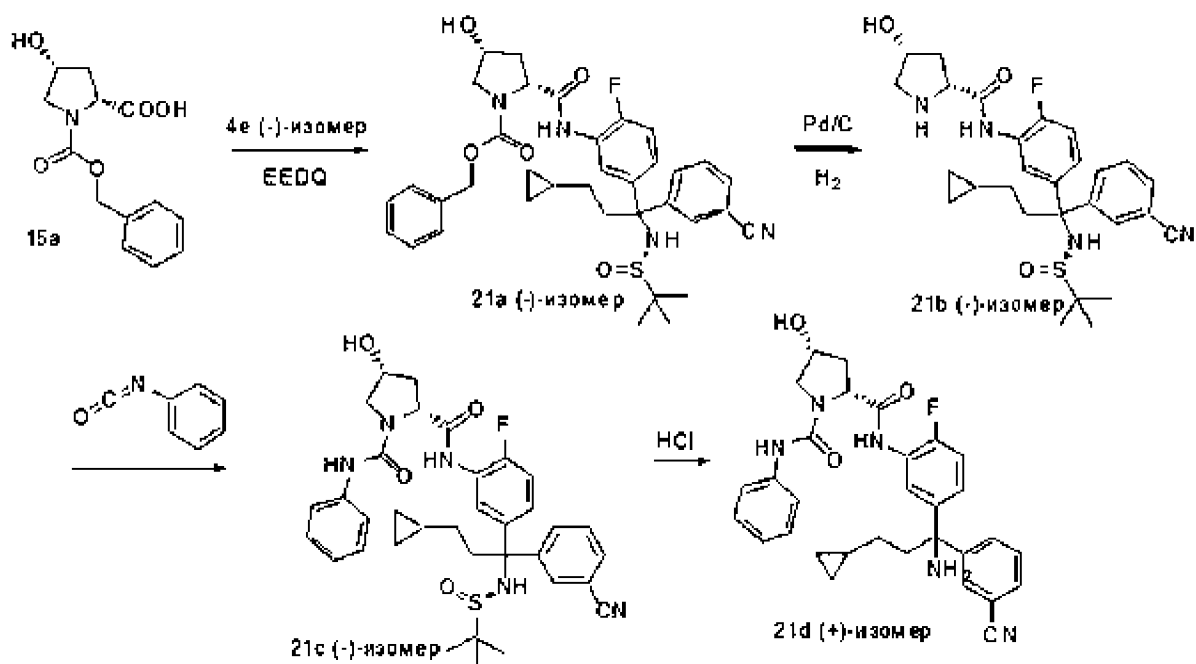
К раствору (2R,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**9b**) (50 мг, 0,074 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли гидрокарбонат натрия (24,70 мг, 0,294 ммоль), периодинан Десс-Мартина (100 мг, 0,235 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (2×25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамида (**20a**) (40 мг, 0,059 ммоль, выход 80%) в виде почти бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,85-7,66 (м, 2H), 7,61-7,45 (м, 3H), 7,31 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,10 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,27-4,10 (м, 1H), 3,98 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,40 (м, 2H), 2,63-2,38 (м, 2H), 1,11 (с, 10H), 0,98-0,79 (м, 1H), 0,72-0,51 (м, 1H), 0,40-0,25 (м, 2H), -0,00 - -0,21 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,75; МС (ИР+) 700,4 (M+23), (ИР-) 676,4 (M-1); 712,4, 714,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамида (**20b**)

В результате реакции (R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамида (**20a**) (35 мг, 0,052 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,043 мл, 0,516 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-

хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 10%) получали (R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксамид (**20b**) (20 мг, 0,035 ммоль, выход 67,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,03 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,04-7,96 (м, 1H), 7,86 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,63 (ддт, $J=7,6, 5,9, 1,4$ Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,45 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 2H), 5,10 (дд, $J=10,0, 2,2$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,27-2,15 (м, 2H), 1,09-0,90 (м, 2H), 0,70-0,51 (м, 1H), 0,37-0,27 (м, 2H), -0,00 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,99; МС (ИР+) 596,5 (M+Na), (ИР-) 610,4 (M+Cl).

Схема 21



Получение (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**21d**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-бензил-2-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**21a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15a**) (1,5 г, 5,65 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4e**) (2,339 г, 5,65 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (1,398 г, 5,65 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (**21a**) (2,396 г, 3,63 ммоль, выход 64,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 (2с, 1H, ротамеры), 8,04 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,26-7,04 (м, 5H), 5,50 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,14-4,89 (м, 2H), 4,53-4,34 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,71-3,47 (м, 2H), 3,47-3,24 (м, 1H), 2,77-2,26 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,16-1,01 (м, 10H, ротамеры), 0,98-0,77 (м, 1H), 0,73-0,53 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,76, -127,94; МС (ИР+) 683,6 (M+Na), (ИР-) 695,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 75,0$ [0,16, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**21b**)

В результате дебензилирования посредством гидрирования (2R,4R)-бензил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**21a**) (2,35 г, 3,56 ммоль) в этаноле (100 мл), с использованием 10% палладия на угле (0,378 г, 0,356 ммоль) в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-

диметилэтилсульфинамидо) пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**21b**) (1,61 г, 3,06 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,36 (дд, $J=7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,21 (дд, $J=10,8, 8,7$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,70 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H), 3,84-3,64 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,14 (с, 10H), 1,01-0,76 (м, 1H), 0,75-0,54 (м, 1H), 0,44-0,25 (м, 2H), -0,02 - -0,23 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -132,73; МС (ИР+) 527,5 (M+1), 549,5 (M+Na), (ИР-) 525,5 (M-1), 561,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 0,44$ [0,15, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**21c**)

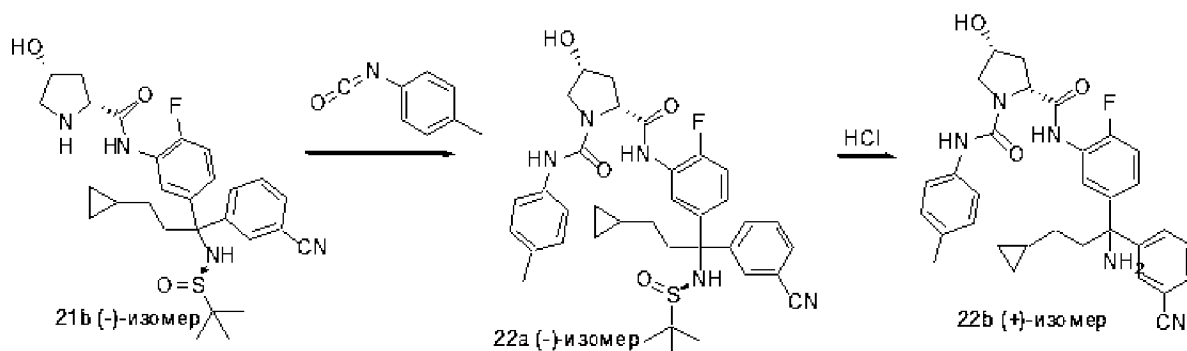
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и фенилизоцианата (0,040 мл, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**21c**) (176 мг, 0,273 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,14-8,02 (м, 1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 3H), 7,29-7,10 (м, 3H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,94 (тт, $J=7,3, 1,2$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,34 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,1, 4,5$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (м, 1H), 3,67 (дд, $J=10,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,52 (м, 1H), 2,74-2,52 (м, 2H), 2,44-2,29 (м, 1H), 1,93 (дд, $J=11,0, 6,5$ Гц, 1H), 1,13 (с, 10H), 1,00-0,79 (м, 1H), 0,71-0,55 (м, 1H), 0,42-0,26 (м, 2H),

0,02 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,67; МС: (ИР+) 646,5 (M+1), 668,5 (M+Na), (ИР-) 644,5 (M-1), 680,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 37,42$ [0,155, MeOH].

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**21d**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**21c**) (160 мг, 0,248 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,206 мл, 2,478 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**21d**) (50 мг, 0,092 ммоль, выход 37,3%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,55-7,39 (м, 3H), 7,29-7,17 (м, 1H), 7,12 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 6,99-6,85 (м, 1H), 5,30 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,1, 4,5$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,68 (дд, $J=10,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,38-2,19 (м, 6H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,10-0,94 (м, 2H), 0,70-0,55 (м, 1H), 0,39-0,28 (м, 2H), -0,02 - -0,12 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,38; МС (ИР+) 564,4 (M+Na); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 67,62; Н, 6,04; N, 12,72; найдено: С, 67,72; Н, 6,10; N, 12,60; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 90,3$ [0,32, MeOH].

Схема 22



Получение (2R, 4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**22b**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R)-N2-(5-(-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**22a**)

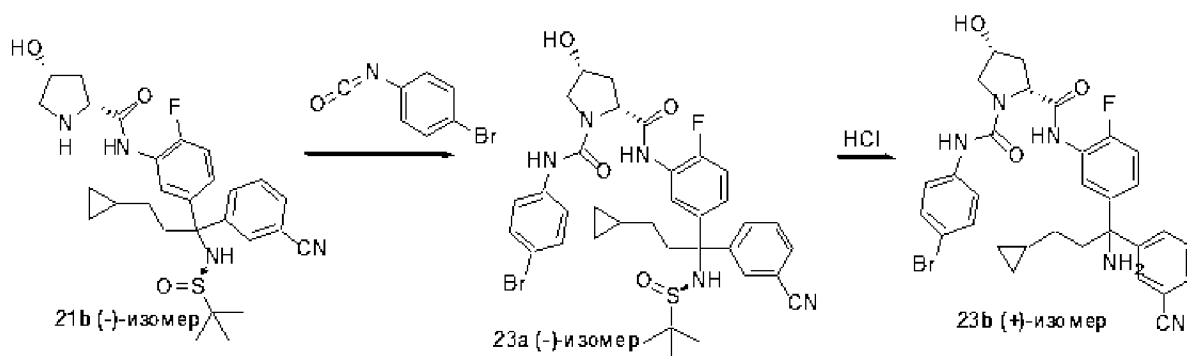
В результате реакции (2R, 4R)-N-(5-(-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамида (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и п-толилизотиоцианата (0,046 мл, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R, 4R)-N2-(5-(-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**22a**) (154 мг, 0,233 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=7,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=10,6, 8,7$ Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 3H), 5,51 (с, 1H), 5,32 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 3,63 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,22 (м, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,14 (д, 9H, ротамеры), 1,12-1,00 (м, 1H), 0,98-0,81 (м, 1H), 0,72-0,55 (м, 1H), 0,44-0,29 (м, 2H), -0,01 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,93; МС: (ИР+) 682,5 (M+Na), (ИР-) 658,6 (M-1), 694,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 14,66$ [0,15, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R, 4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**22b**)

В результате реакции (2R, 4R)-N2-(5-(-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамида

(**22a**) (140 мг, 0,212 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,177 мл, 2,122 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-п-толилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**22b**) (39 мг, 0,070 ммоль, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,73-7,57 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 7,03 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,29 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=9,1, 4,5$ Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=10,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=10,0, 3,9$ Гц, 1H), 2,44-2,27 (м, 3H), 2,22 (м, 5H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,10-0,93 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,06 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,66; МС (ИР+) 578,5 (M+Na), (ИР-) 554,6 (M-1), 590,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 92,5 [0,24, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 68,61; Н, 6,21; N, 12,50; найдено, 68,68; Н, 6,26; N, 12,30; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 90,0 [0,32, MeOH].

Схема 23



Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-бромфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**23b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N1-(4-бромфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**23a**)

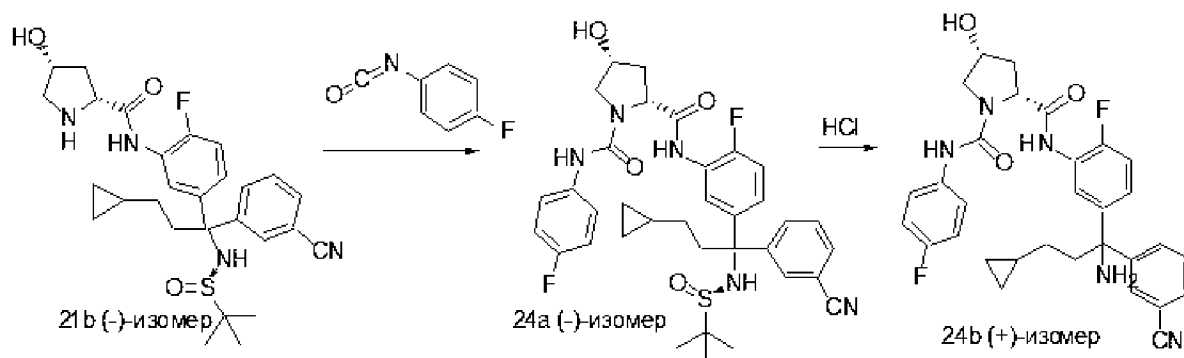
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и 4-бромфенилизотиоцианата (72,2 мг, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N1-(4-бромфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**23a**) (192 мг, 0,265 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,33 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=10,1, 5,2$ Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=9,9, 3,8$ Гц, 1H), 2,77-2,60 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 1H), 2,47-2,24 (м, 1H), 1,97-1,78 (м, 1H), 1,13 (с, 10H), 0,98-0,77 (м, 1H), 0,63 (м, 1H), 0,41-0,22 (м, 2H), -0,02 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,38; МС: (ИР+) 746,5, 748,5 (M+Na), (ИР-) 722,5 (M-1), 758,5, 760,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(-) 12,9$ [0,155, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-бромфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**23b**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-бромфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**23a**) (180 мг, 0,248 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,207 мл, 2,484 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-бромфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**23b**) (41 мг, 0,066 ммоль, выход 26,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,30 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,1, 4,8$ Гц, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=10,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J=9,8, 4,0$ Гц, 1H), 2,40-2,14 (м, 5H), 2,01-1,79 (м, 1H), 1,13-0,88 (м, 2H), 0,63 (м, 1H), 0,42-0,27 (м, 2H), -0,02 - -0,12 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,26; МС (ИР+) 642,4, 644,5 (M+Na); ИК (KBr) 2229 см^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 101,54$ [0,325, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 59,15; Н, 5,12; N, 11,12; найдено: С, 59,11; Н, 5,18; N, 10,95.

Схема 24



Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**24b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**24a**)

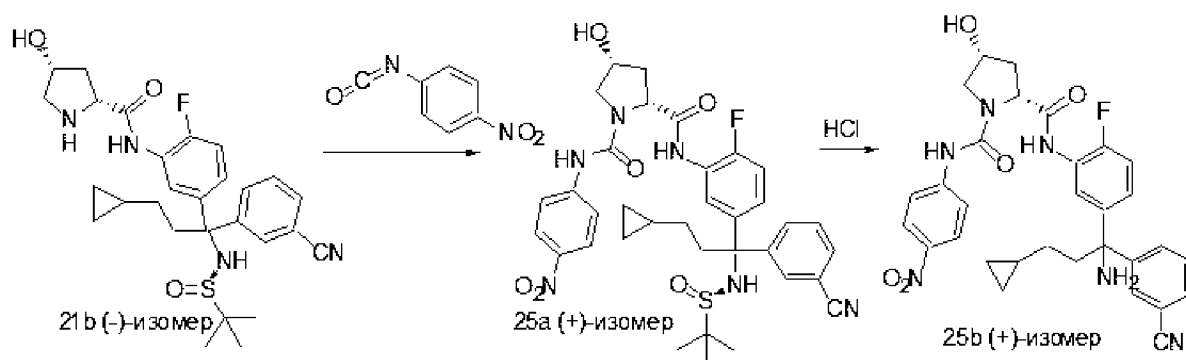
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксиамида (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и 4-фторфенилизотиоцианата (0,041 мл, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамид (**24a**) (138 мг, 0,208 ммоль,

выход 68,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,08 (дд, $J=7,6$, 2,5 Гц, 1H), 7,91-7,75 (м, 1H), 7,71 (дт, $J=7,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,12-7,01 (м, 3H), 5,50 (м, 1H), 5,32 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,1$, 4,5 Гц, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=10,0$, 5,1 Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=10,2$, 3,8 Гц, 1H), 2,74-2,51 (м, 2H), 2,49-2,23 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 1H), 1,13 (д, $J=2,2$ Гц, 10H), 0,98-0,76 (м, 1H), 0,70-0,52 (м, 1H), 0,38-0,27 (м, 2H), 0,01 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,20, -128,61; МС: (ИР+) 664,5 (M+1), 686,5 (M+Na), (ИР-) 662,5 (M-1), 698,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-)$ 10,52 [0,095, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**24b**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**24a**) (125 мг, 0,188 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,157 мл, 1,883 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**24b**) (35 мг, 0,063 ммоль, выход 33,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,55-7,41 (м, 3H), 7,18-7,06 (м, 2H), 7,05 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=9,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,43-4,22 (м, 1H), 3,67 (дд, $J=10,1$, 5,3 Гц, 1H), 3,58-3,31 (м, 1H), 2,37-2,17 (м, 6H), 1,98-1,77 (м, 1H), 1,11-0,94 (м, 2H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,03 - -0,12 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,39, -129,49; МС (ИР+) 582,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+)$ 85,93 [0,27, MeOH]

Схема 25



Получение (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1-амино-1- (3-цианофенил) -3-циклопропилпропил) -2-фторфенил) -4-гидрокси-N1- (4-нитрофенил) пирролидин-1, 2-дикарбоксамида (**25b**)

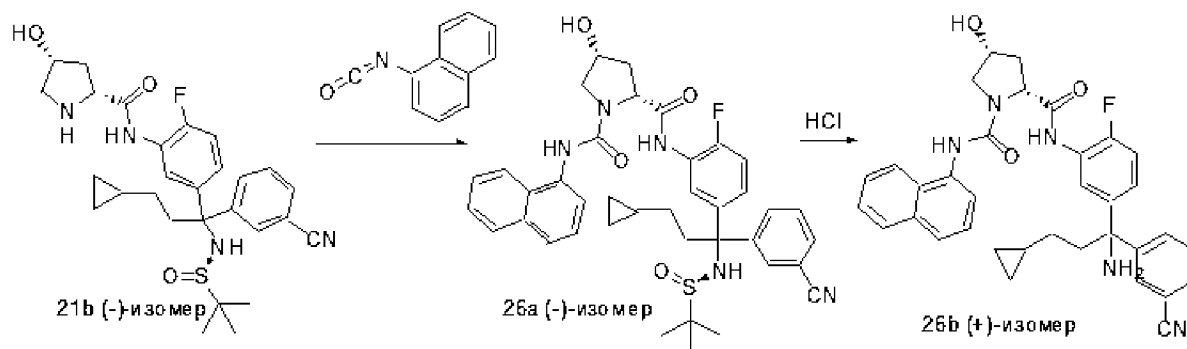
Стадия 1: Получение (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1- (3-цианофенил) -3-циклопропил-1- ((R) -1, 1-диметилэтилсульфинамидо) пропил) -2-фторфенил) -4-гидрокси-N1- (4-нитрофенил) пирролидин-1, 2-дикарбоксамида (**25a**)

В результате реакции (2R, 4R) -N- (5- ((-) -1- (3-цианофенил) -3-циклопропил-1- ((R) -1, 1-диметилэтилсульфинамидо) пропил) -2-фторфенил) -4-гидрокси-1-пирролидин-2-карбоксамида (**21b**) (280 мг, 0,532 ммоль) и 4-нитрофенилизоцианата (105 мг, 0,638 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1- (3-цианофенил) -3-циклопропил-1- ((R) -1, 1-диметилэтилсульфинамидо) пропил) -2-фторфенил) -4-гидрокси-N1- (4-нитрофенил) пирролидин-1, 2-дикарбоксамид (**25a**) (353 мг, 0,511 ммоль, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,72 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,19-8,10 (м, 2H), 8,02 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,85-7,75 (м, 3H), 7,70 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,50 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J*=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,15-7,02 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,56 (дд, *J*=8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,75 (дд, *J*=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, *J*=9,9, 4,2 Гц, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 2,75-2,51 (м, 1H), 2,48-2,30 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,13 (с, 9H), 1,11-1,01 (м, 1H), 0,90 (м, 1H), 0,61 (м, 1H), 0,38-0,30 (м, 2H), -0,00 - -0,14 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -127,81; МС (ИР+) 713,5 (M+Na), (ИР-) 689,5 (M-1), 725,5 (M+Cl); оптическое вращение [α]_D=(+) 18,66 [0,15, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-нитрофенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**25b**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-нитрофенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**25a**) (100 мг, 0,145 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,121 мл, 1,448 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-нитрофенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**25b**) (61 мг, 0,104 ммоль, выход 71,8%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (с, 1H), 9,05 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,15 (ддт, $J=9,3, 4,3, 2,1$ Гц, 2H), 7,99 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 3H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,47 (ддд, $J=8,0, 3,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 5,32 (тд, $J=4,9, 4,2, 2,2$ Гц, 1H), 4,63-4,45 (м, 1H), 4,41-4,25 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 3H), 1,89 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,12-0,92 (м, 2H), 0,71-0,53 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,42; МС (ИР+) 609,5 (M+Na), (ИР-) 585,5 (M-1), 621,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 124,90$ [0,27, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 62,51; Н, 5,42; N, 14,11; найдено: С, 62,58; Н, 5,43; N, 13,89.

Схема 26



Получение (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**26b**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**26a**)

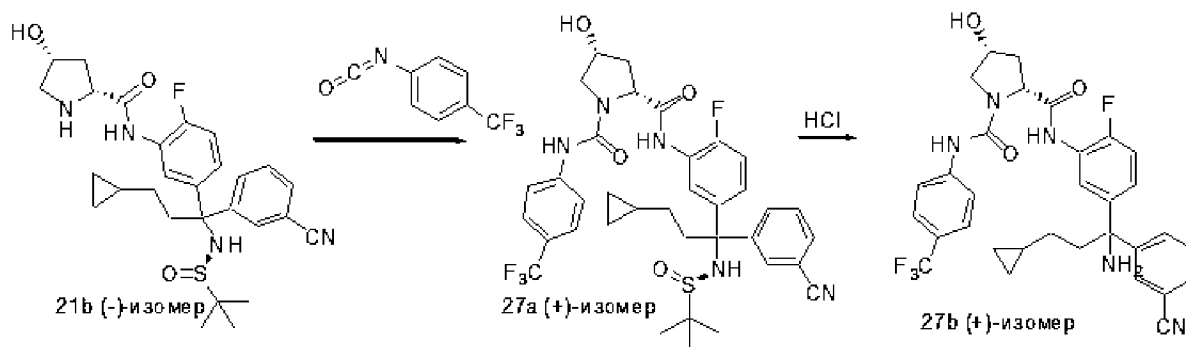
В результате реакции (2R, 4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамида (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и 1-изоцианатонафталина (61,7 мг, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R, 4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**26a**) (196 мг, 0,282 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,17 (дд, $J=7,7, 2,4$ Гц, 1H), 8,04-7,95 (м, 1H), 7,91 (дд, $J=8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,54-7,39 (м, 5H), 7,21 (дд, $J=10,6, 8,7$ Гц, 1H), 7,07 (м, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,56 (дд, $J=9,3, 3,9$ Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,80 (дд, $J=10,3, 4,9$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J=10,0, 3,1$ Гц, 1H), 2,75-2,51 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,12 (с, 10H), 0,99-0,79 (м, 1H), 0,70-0,54 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,33; МС (ИР+) 718,5 (M+Na), (ИР-) 694,6 (M-1), 730,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 61,3$ [0,075, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**26b**)

В результате реакции (2R, 4R)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил) пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**26a**) (160 мг, 0,230 ммоль) в этаноле (10 мл) с

применением концентрированной HCl (0,192 мл, 2,299 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(нафталин-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**26b**) (30 мг, 0,051 ммоль, выход 22,05%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 5H), 7,20-7,07 (м, 2H), 5,34 (с, 1H), 4,55 (дд, $J=9,3, 4,0$ Гц, 1H), 4,46-4,28 (м, 1H), 3,81 (дд, $J=10,3, 5,0$ Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,22 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,12-0,94 (м, 2H), 0,71-0,55 (м, 1H), 0,39-0,28 (м, 2H), -0,03 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,99; МС (ИР+) 614,5 (M+Na), (ИР-) 590,6 (M-1), 626,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 81,2 [0,165, MeOH]; анализ, рассчитанный для: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 69,98; Н, 5,87; N, 11,66; найдено: С, 70,25; Н, 5,99; N, 11,44.

Схема 27



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27a**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-

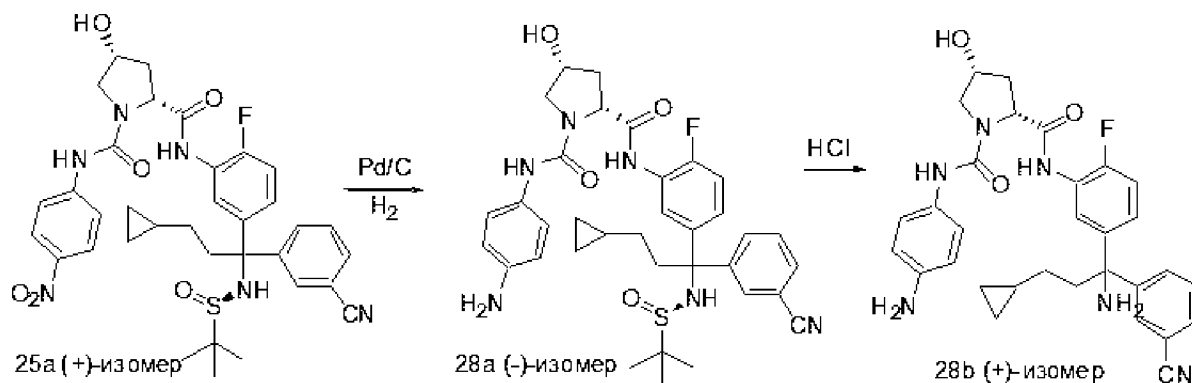
фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**21b**) (160 мг, 0,304 ммоль) и 1-изоцианато-4-(трифторметил)бензола (0,043 мл, 0,304 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 9 схемы 1, получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27a**) (161 мг, 0,226 ммоль, выход 74,2%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,69 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,04 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,89-7,62 (м, 4H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,25-7,11 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 5,50 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,41-4,28 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 2,75-2,54 (м, 1H), 2,48-2,24 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 1H), 1,13 (м, 10H), 1,11-1,00 (м, 1H), 0,97-0,76 (м, 1H), 0,71-0,56 (м, 1H), 0,42-0,26 (м, 2H), 0,00 - -0,18 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -59,80, -128,17; МС (ИР+) 736,5 (M+Na), (ИР-) 712,6 (M-1), 748,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25}(+) 14,19$ [0,155, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27b**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27a**) (150 мг, 0,210 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,175 мл, 2,101 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**27b**) (50 мг, 0,082 ммоль, выход 39,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,63 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,61 (м, 4H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,31 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (м, 1H), 3,72 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,57-3,45 (м,

1H), 2,42-2,15 (м, 5H), 1,97-1,77 (м, 1H), 1,09-0,92 (м, 2H), 0,70-0,55 (м, 1H), 0,41-0,24 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -59,77, -128,84; МС (ИР+) 632,5 (M+Na), (ИР-) 608,4 (M-1), 644,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 94,00$ [0,3, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 62,13; Н, 5,21; N, 11,32; найдено: С, 62,54; Н, 5,34; N, 11,15.

Схема 28



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-аминофенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (28b)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N1-(4-аминофенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (28a)

В результате восстановления нитро-группы до амина посредством гидрирования (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-N1-(4-нитрофенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (25a) (200 мг, 0,290 ммоль) в этаноле (20 мл), используя 10% палладий на угле (30,8 мг, 0,029 ммоль) в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N1-(4-аминофенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (28a) (160 мг, 0,242 ммоль, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,62 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,15 (д,

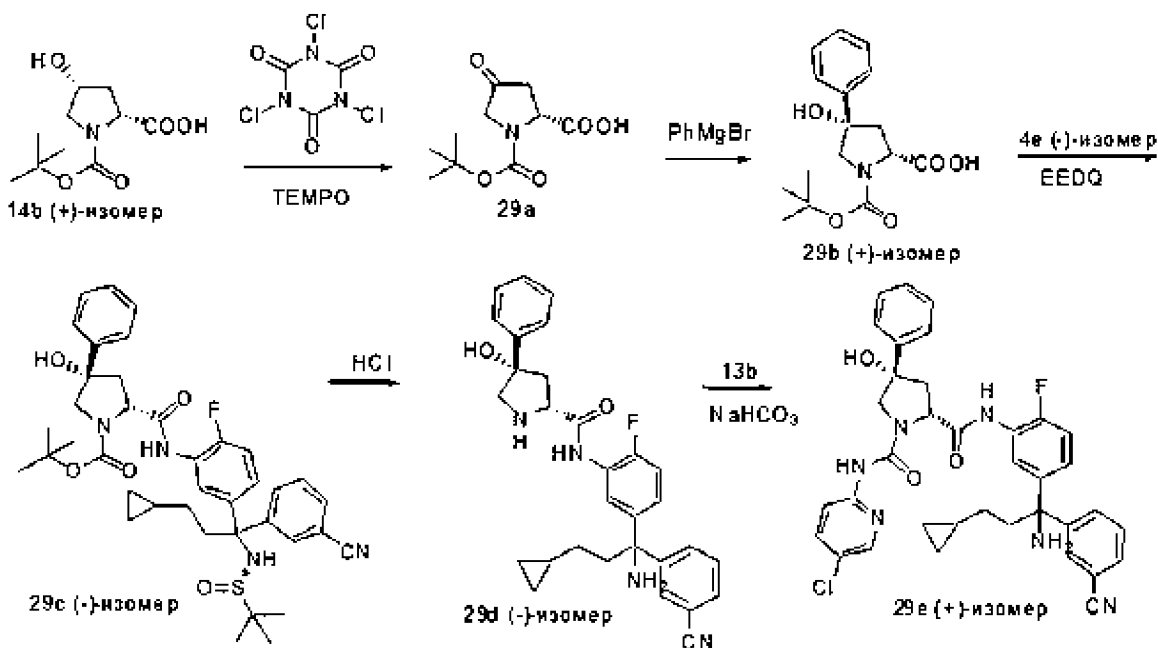
$J=7,4$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=7,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,50 (тд, $J=7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=10,6, 8,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 6,46 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 2H), 5,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=4,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,46 (дд, $J=9,3, 4,0$ Гц, 1H), 4,41-4,26 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 1H), 2,75-2,50 (м, 1H), 2,41-2,22 (м, 1H), 1,94 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,21-1,03 (м, 10H), 0,98-0,79 (м, 1H), 0,72-0,53 (м, 1H), 0,44-0,28 (м, 2H), -0,03 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,01; МС (ИР+) 661,5 (M+1), 683,5 (M+Na), (ИР-) 659,5 (M-1), 695,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 21,9$ [0,155, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-аминофенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**28b**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-аминофенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**28a**) (0,15 г, 0,227 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl (0,208 мл, 2,497 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-аминофенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**28b**) (65 мг, 0,117 ммоль, выход 51,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,57 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=7,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,50-6,40 (м, 2H), 5,26 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,45 (дд, $J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,38-4,23 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=10,1, 4,9$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=10,0, 3,3$ Гц, 1H), 2,41-2,27 (м, 3H), 2,23 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,02 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 1H), 0,39-0,27 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -130,17; МС (ИР+) 579,5 (M+Na), (ИР-) 555,5 (M-1), 593,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 100,8$ [0,25, MeOH];

анализ, рассчитанный для $C_{31}H_{33}FN_6O_3 \cdot 0,5H_2O$: С, 65,83; Н, 6,06; N, 14,86; найдено: С, 65,67; Н, 5,98; N, 14,58.

Схема 29



Получение (2R, 4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**29e**)

Стадия 1: Получение (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (**29a**)

К раствору (2R, 4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (51 г, 221 ммоль) в дихлорметане (2023 мл) при 0 °С, содержащему трихлоризоциануровую кислоту (51,3 г, 221 ммоль), добавляли TEMPO (1,723 г, 11,03 ммоль), перемешивали при 0 °С в течение 30 минут и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана. Реакционную смесь разбавляли 200 мл этилацетата, фильтровали через слой целита. Фильтрат подкисляли, используя 8 мл 1 М раствора HCl. Этилацетатный слой отделяли, промывали водой (4×200 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты

(**29a**) (38 г, 166 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,00 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,82 (дд, $J=18,6, 10,6$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=18,4, 4,4$ Гц, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,12 (м, 1H), 1,40 (с, 9H); МС (ИР-) 228,2 (M-1), 457,3 (2M-1).

Стадия 2: Получение (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**29b**)

Раствор (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (**29a**) (1,45 г, 6,33 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли к 1,0 М раствору фенилмагниибромида (17,40 мл, 17,40 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и 1 М раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали до объема 25 мл, раствор разбавляли гексанами (70 мл) при перемешивании. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали гексанами, сушили в вакууме с получением (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**29b**) (900 мг, 2,93 ммоль, выход 46,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,47 (с, 1H), 7,53 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,33 (к, $J=7,1, 6,5$ Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,47-4,29 (м, 1H), 3,76-3,55 (м, 2H), 2,74-2,61 (м, 1H), 2,31 (дд, $J=12,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,56-1,40 (м, 9H); МС (ИР+) 330,3 (M+Na), (ИР-) 306,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 38,43$ [0,255, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**29c**)

В результате реакции (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**29b**) (500 мг, 1,627 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

(4e) (673 мг, 1,627 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (402 мг, 1,627 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилат (**29c**) (345 мг, 0,491 ммоль, выход 30,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (с, 1H, ротамеры), 8,40-7,98 (2м, 1H, ротамеры), 7,77 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,37 (м, 2H), 7,33-6,99 (м, 4H), 6,00 (2с, 1H, ротамеры), 5,48 (2с, 1H, ротамеры), 4,66-4,30 (м, 1H), 3,82-3,53 (м, 2H), 2,80-2,55 (м, 2H), 2,33-2,14 (м, 1H), 1,32 (2с, 9H, ротамеры), 1,14 (2с, 10H, ротамеры), 1,00-0,75 (м, 1H), 0,71-0,52 (м, 1H), 0,44-0,26 (м, 2H), 0,01 - -0,17 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -128,69, -129,87; МС (ИР+) 725,5 (M+Na), (ИР-) 701,6 (M-1), 737,5 (M+Cl); оптическое вращение [α]_D=(-) 71,10 [0,09, MeOH].

Стадия 4: Получение (2R,4S)-N-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**29d**)

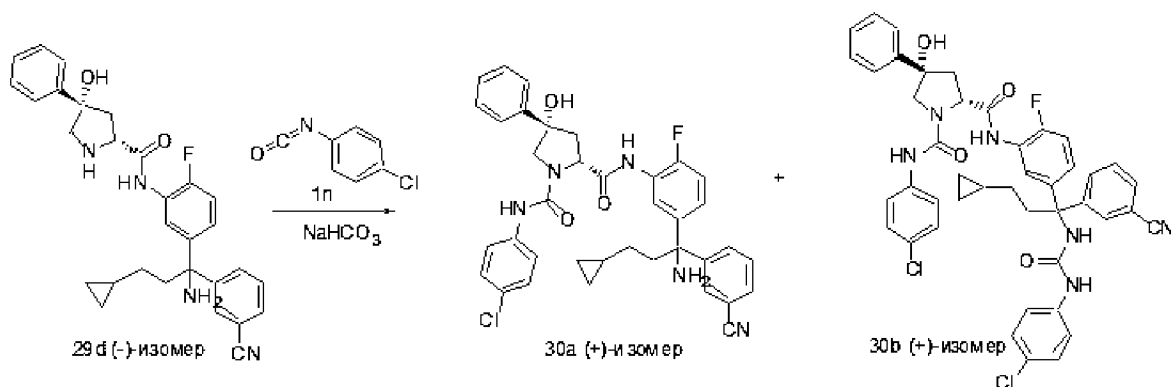
В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**29c**) (335 мг, 0,477 ммоль) в метанольном растворе HCl (2,383 мл, 7,15 ммоль) с последующим выделением продукта и очисткой, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид (**29d**) (260 мг, 0,455 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,56 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,45 (с, 3H), 8,78 (с, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H),

7,49-7,24 (м, 5H), 5,88 (с, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,60-3,41 (м, 3H), 2,79 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,26-1,14 (м, 1H), 1,14-1,01 (м, 3H), 0,82-0,59 (м, 1H), 0,48-0,32 (м, 2H), 0,11 - -0,06 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -123,49; МС (ИР+) 521,5 (M+Na), (ИР-) 533,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-)$ 56,67 [0,18, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**29e**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**29d**) (99 мг, 0,173 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (43,1 мг, 0,173 ммоль), используя гидрокарбонат натрия (3,46 мл, 3,46 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**29e**) (65 мг, 0,100 ммоль, выход 57,5%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,74 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,7$, 0,8 Гц, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 7,87 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=9,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,54 (дт, $J=6,6$, 1,3 Гц, 2H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,90 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=13,2$, 9,7 Гц, 1H), 2,34 (с, 2H), 2,34-2,18 (м, 3H), 1,11-0,95 (м, 2H), 0,74-0,54 (м, 1H), 0,39-0,29 (м, 2H), -0,01 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -129,26; МС (ИР+) 653,5 (M+1) 675,4, 677,5 (M+Na), (ИР-) 651,5, 653,7 (M-1), 689,5 (M+Cl); ИК (KBr) 2229 cm^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_D = (+)$ 80 [0,295, MeOH].

Схема 30



Получение (2R, 4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**30a**) и (2R, 4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-(4-хлорфенил)уреидо)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**30b**)

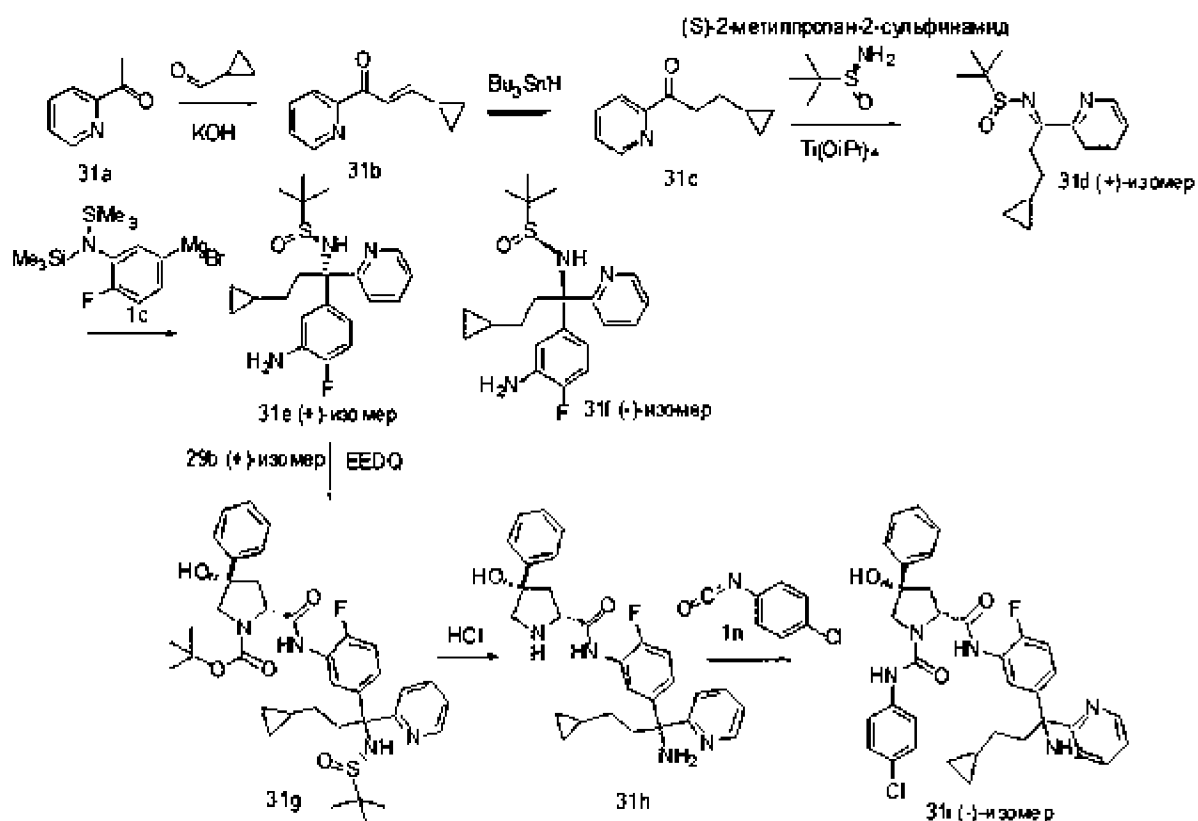
В результате реакции (2R, 4S)-N-(5-((-)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**29d**) (150 мг, 0,262 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с 4-хлорфенилизоцианатом (**1n**) (0,034 мл, 0,262 ммоль) и гидрокарбонатом натрия (5,25 мл, 5,25 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки получали

1. (2R, 4S)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**30a**) (65 мг, 0,100 ммоль, выход 38,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,69 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,14 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,88 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 4H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 3H), 7,18-7,10 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 4,76-4,60 (м, 1H), 3,93 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,83 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=13,2, 9,5$ Гц, 1H), 2,35-2,21 (м, 5H), 1,10-0,96 (м, 2H), 0,71-0,56 (м, 1H), 0,40-0,28 (м, 2H), -0,00 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,82; МС (ИР+) 674,5, 677,5 (M+Na), (ИР-) 650,5, 652,0 (M-1), 686,5, 688,6 (M+Cl); ИК (KBr) 2229 cm^{-1} ; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 87,5$ [0,32, MeOH]; анализ, рассчитанный для

$C_{37}H_{35}ClFN_5O_3 \cdot 0,25H_2O$; С, 67,68; Н, 5,45; N, 10,67; найдено: С, 67,73; Н, 5,53; N, 10,51.

2. (2R,4S)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-1-(3-(4-хлорфенил)уреидо)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**30b**) (68 мг, 0,084 ммоль, выход 32,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20-8,10 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 5H), 7,43-7,18 (м, 10H), 7,14 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,68 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,83 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,80-2,61 (м, 3H), 2,30 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,11-0,91 (м, 2H), 0,74-0,57 (м, 1H), 0,42-0,29 (м, 2H), -0,01 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,16; МС (ИР+) 827,5, 828,6 (M+Na), (ИР-) 803,5, 805,4 (M-1), 839,5, 840,6 (M+Cl); ИК (KBr) 2229 см $^{-1}$; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+)$ 52,0 [0,25, MeOH]; анализ, рассчитанный для $C_{44}H_{39}Cl_2FN_6O_4 \cdot 0,75H_2O$: С, 64,51; Н, 4,98; N, 10,26; найдено: С, 64,49; Н, 5,06; N, 9,99.

Схема 31



Получение (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**31i**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**31b**)

К перемешанному раствору 2-ацетилпиридина (**31a**) (53 г, 438 ммоль) в метаноле (636 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли циклопропанкарбоксальдегид (52,8 мл, 700 ммоль) и водный раствор гидроксида калия (1 н раствор, 88 мл, 88 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (500 мл), промывали водой (500 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**31b**) (80 г, 462 ммоль, выход 106%), который использовали в таком виде на следующей стадии. Аналитический образец получали очисткой неочищенного остатка колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 100%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,80-8,68 (м, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,74-7,63 (м, 2H), 6,63 (дд, *J*=15,5, 10,4 Гц, 1H), 1,93-1,76 (м, 1H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,84-0,71 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**31c**)

К перемешанному раствору (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**31b**) (80 г, 462 ммоль) в ацетонитриле (829 мл) добавляли трибутилстаннан (256 мл, 924 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 9 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли слои. Ацетонитрильный слой концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**31c**) (17,2 г, 98 ммоль, выход 21,25%) в виде маслянистого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94 (дт, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 3,46 (тд, $J=7,2, 2,0$ Гц, 2H), 1,74 (кд, $J=7,2, 2,1$ Гц, 2H), 1,03-0,87 (м, 1H), 0,59 (м, 2H), 0,30-0,20 (м, 2H).

Стадия 3: Получение (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31d**)

В результате реакции 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**31c**) (15,2 г, 87 ммоль) в тетрагидрофуране (220 мл) с (S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (12,62 г, 104 ммоль) и тетраизопропоксититаном (51,2 мл, 173 ммоль) в соответствии со способом получения и выделения продукта, описанным на стадии 3 схемы 1, получали (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**31d**) (11,65 г, 41,8 ммоль, выход 48,2%) в виде желтого маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (дт, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (тд, $J=7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,56 (ддд, $J=7,5, 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 1,49 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,81-0,65 (м, 1H), 0,44-0,28 (м, 2H), 0,03 (м, 2H); МС (ИР+) 279,3 (M+1), 301,3 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 50,8$ [2,64, MeOH].

Стадия 4: Получение (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) и (S)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31f**)

В результате реакции (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31d**) (12,665 г, 45,5 ммоль) в толуоле (400 мл) со свежеприготовленным раствором (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магнийбромида (**1c**) (142 мл, 114 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 4 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 120 г, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 60, до 100%) получали

1. (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**31e**) (10 г, 25,7 ммоль, выход 56,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (дт, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,26 (ддд, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,07 (дт, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,43 (ддд, $J=8,6, 4,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,29-1,15 (м, 1H), 1,10 (с, 9H), 0,63-0,42 (м, 2H), 0,35-0,23 (м, 2H), -0,07 (м, 1H), -0,20 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,14; МС: (ИР+) 412,4 (M+Na), (ИР-) 388,4 (M-1), 424,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 136,36$ [0,55, MeOH].

2. (S)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**31f**) (300 мг, 0,770 ммоль, выход 1,693%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (ддд, $J=4,9, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,71 (тд, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,35-7,09 (м, 2H), 6,85 (дд, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,41 (ддд, $J=8,5, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 2,55 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,13 (с, 9H), 1,08-0,96 (м, 1H), 0,81 (м, 1H), 0,61 (м, 1H), 0,38-0,29 (м, 2H), -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,42; МС (ИР+) 390,4 (M+1), 412,4 (M+Na), (ИР-) 388,4 (M-1), 424,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(-) 3,28$ [0,305, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**31g**)

В результате реакции (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**29b**) (158 мг, 0,513 ммоль), (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (200 мг, 0,513 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (127 мг, 0,513 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-

ил) пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилат (**31g**) (130 мг, 0,191 ммоль, выход 37,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (2с, 1Н, ротамеры), 8,54 (2д, $J=4,8$ Гц, 1Н, ротамеры), 8,37-8,04 (м, 1Н), 7,75 (м, 1Н), 7,59-7,44 (м, 2Н), 7,37 (м, 2Н), 7,33-7,23 (м, 1Н), 7,23-6,94 (м, 2Н), 6,14 (м, 1Н), 5,95 (2с, 1Н, ротамеры), 4,44 (м, 1Н), 3,67 (с, 2Н), 2,79-2,51 (м, 5Н), 2,23 (м, 1Н), 1,33 (2с, 9Н, ротамеры), 1,11 (с, 10Н), 0,67-0,46 (м, 2Н), 0,31 (м, 2Н), 0,01 (м, 1Н), -0,18 (м, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,48, -129,79; МС (ИР+) 679,6 (M+1), 701,6 (M+Na), (ИР-) 677,7 (M-1), 713,6 (M+Cl).

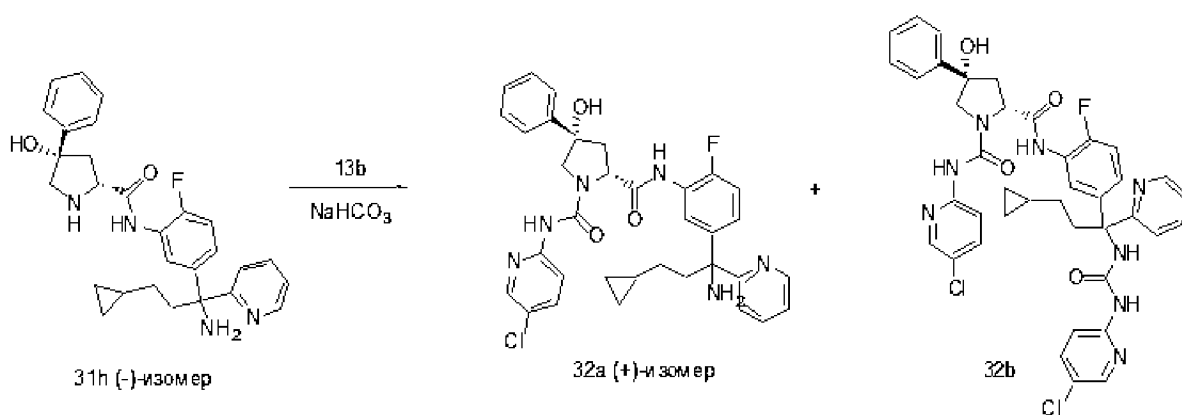
Стадия 6: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**31h**)

В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**31g**) (125 мг, 0,184 ммоль) в метанольном растворе HCl (0,614 мл, 1,841 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**31h**) (106 мг, 0,182 ммоль, выход 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,61 (с, 1Н), 10,29 (с, 1Н), 9,06 (с, 3Н), 8,96-8,78 (м, 1Н), 8,74 (м, 1Н), 8,10-8,02 (м, 1Н), 7,96 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,65-7,56 (м, 2Н), 7,56-7,35 (м, 5Н), 7,31 (с, 1Н), 4,77 (м, 1Н), 3,94-3,50 (м, 5Н), 2,97-2,75 (м, 1Н), 1,39-1,20 (м, 1Н), 1,16 (м, 2Н), 1,14-1,06 (м, 2Н), 0,75 (м, 1Н), 0,46 (м, 2Н), 0,27 - -0,13 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,51; МС (ИР+) 475,5 (M+1), 497,5 (M+Na), (ИР-) 473,6 (M-1), 509,5 (M+Cl).

Стадия 7: Получение (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**31i**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**31h**) (50 мг, 0,086 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с 4-хлорфенилизотиоцианатом (**1n**) (10,96 мкл, 0,086 ммоль) и гидрокарбонатом натрия, в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**31i**) (36 мг, 0,057 ммоль, выход 66,9%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,48 (дт, $J=4,5$, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=7,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,70 (тд, $J=7,7$, 1,9 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 5H), 7,39 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,33-7,26 (м, 3H), 7,21-7,06 (м, 3H), 5,98 (с, 1H), 4,68 (дд, $J=9,6$, 2,8 Гц, 1H), 3,93 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=13,1$, 9,7 Гц, 1H), 2,40-2,21 (м, 5H), 1,04 (м, 2H), 0,70-0,55 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,01 - -0,12 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -130,30; МС (ИР+) 650,5, 651,4 (M+Na), (ИР-) 626,5 (M-1), 662,6, 664,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 56,25$ [0,16, MeOH].

Схема 32



Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**32a**) и (2R,4S)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(1-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)уреидо)-3-

циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**32b**)

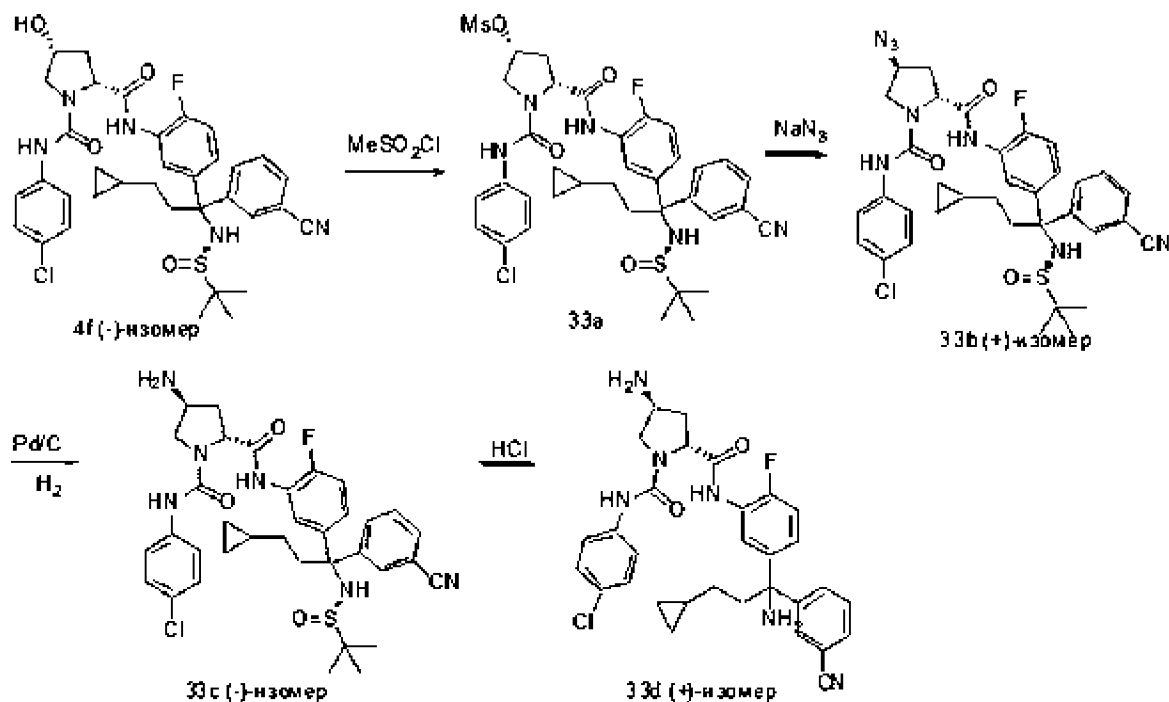
В результате реакции (2R,4S)-N-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**31h**) (50 мг, 0,086 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (21,29 мг, 0,086 ммоль) с применением гидрокарбоната натрия в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% смесью СМА 80 в хлороформе) получали

1. (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**32a**) (29 мг, 0,046 ммоль, выход 53,8%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,70 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,56-8,41 (м, 1H), 8,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,21-8,07 (м, 1H), 7,92 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (тд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 3H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 5,96 (с, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,00 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,90 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=13,2, 9,6 Гц, 1H), 2,38-2,32 (м, 3H), 2,34-2,22 (м, 2H), 1,12-0,94 (м, 2H), 0,70-0,54 (м, 1H), 0,40-0,25 (м, 2H), 0,00 - -0,15 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -129,71; МС (ИР+) 629,5 (M+1) 652,5 (M+Na), (ИР-) 627,5, 628,5 (M-1); оптическое вращение [α]_D=(+)
14,81 [0,27, MeOH].

2. (2R,4S)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(1-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)уреидо)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**32b**) (10 мг, 0,013 ммоль, выход 14,90%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (с, 1H), 9,69 (с, 2H), 9,24 (с, 1H), 8,62 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,85-7,67 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,37 (м, 3H), 7,26 (м, 3H), 7,14 (м, 2H), 5,92 (с, 1H),

4,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,40-2,20 (м, 1H), 1,13-0,93 (м, 2H), 0,70-0,53 (м, 1H), 0,30 (м, 2H), -0,07 - -0,26 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -129,58; МС (ИР+) 783,6 (M+1) 805,5, 807,5 (M+Na).

Схема 33



Получение (2R,4S)-4-амино-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоамида (33d)

Стадия 1: Получение (3R,5R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илметансульфоната (33a)

К ледяному раствору (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоамида (4f) (110 мг, 0,162 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,09 мл, 0,647 ммоль), метансульфонилхлорид (0,019 мл, 0,243 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (2×20 мл), насыщенным солевым раствором (2×20 мл), сушили,

фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3R,5R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илметансульфоната (**33a**) (136 мг, 0,179 ммоль, выход 111%), который использовали в этом виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,70 (дт, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,64-7,44 (м, 4H), 7,40-7,25 (м, 2H), 7,24-7,10 (м, 2H), 5,46 (с, 1H), 5,36 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,75-2,55 (м, 1H), 2,44-2,24 (м, 2H), 1,13 (с, 10H), 0,98-0,80 (м, 1H), 0,63 (с, 1H), 0,39-0,30 (м, 2H), 0,01 - -0,14 (м, 2H); МС (ИР+) 780,5, 782,4 (M+Na), (ИР-) 792,5, 793,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение ((2R,4S)-4-азидо-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**33b**)

К перемешанному раствору (3R,5R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-3-илметансульфоната (**33a**) (120 мг, 0,158 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (41,1 мг, 0,633 ммоль) и нагревали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2×25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением ((2R,4S)-4-азидо-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**33b**) (65 мг, 0,092 ммоль, выход 58,2%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,92 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,62-7,44 (м, 3H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,70 (т, $J=7,5$ Гц,

^1H), 4,45 (м, 1H), 3,77 (дд, $J=11,0$, 5,0 Гц, 1H), 3,62 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,44 (м, 2H), 2,41-2,22 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,12 (с, 11H), 0,97-0,80 (м, 1H), 0,70-0,53 (м, 1H), 0,39-0,27 (м, 2H), -0,01 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 127,00; МС (ИР+) 727,5, 729,5 (M+Na), (ИР-) 739,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 62,25$ [0,71, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R,4S)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**33c**)

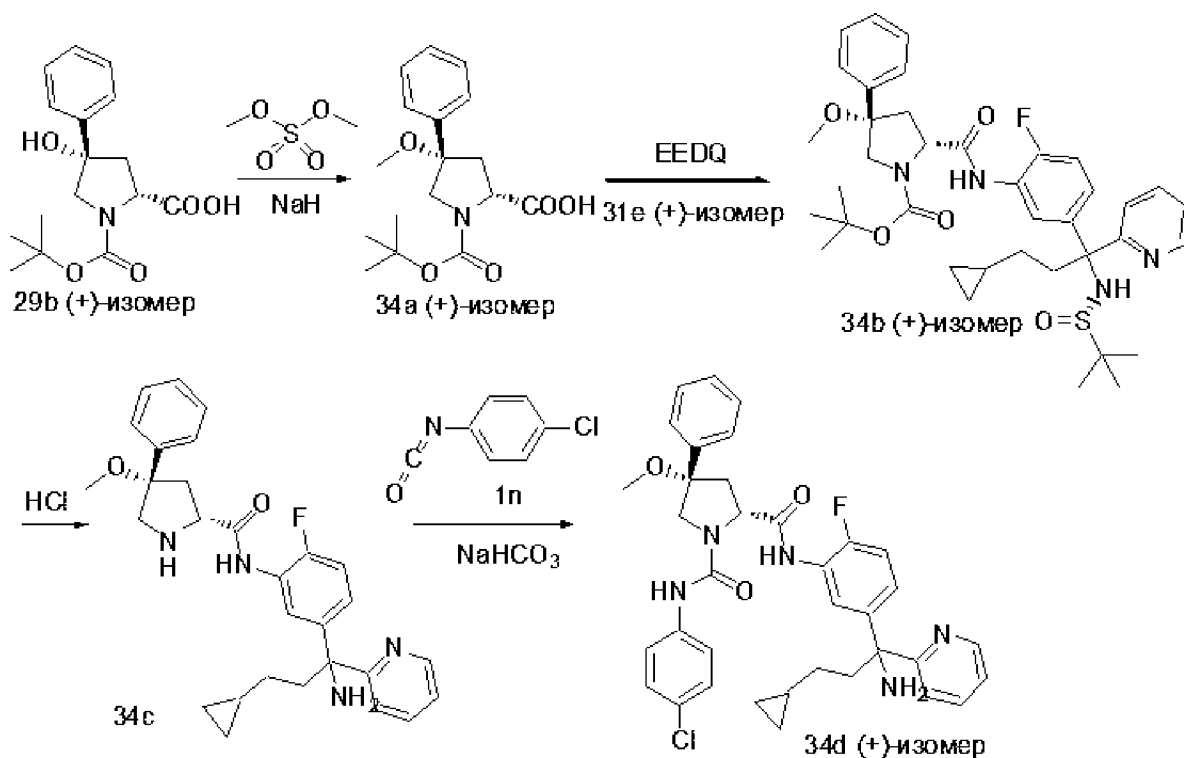
В результате гидрирования ((2R,4S)-4-азидо-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**33b**) (34 мг, 0,050 ммоль) в этаноле (10 мл), используя 10% палладий на угле (9,05 мг, 8,51 мкмоль) в качестве катализатора, в течение 3 часов, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4S)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**33c**) (34 мг, 0,050 ммоль, выход 58,8%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,91 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,64-7,44 (м, 4H), 7,35-7,24 (м, 2H), 7,23-7,06 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,80-2,40 (м, 4H), 2,06-1,73 (м, 3H), 1,12 (с, 10H), 0,99-0,78 (м, 1H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,43-0,25 (м, 2H), -0,00 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,77; МС (ИР+) 701,6, 703,5 (M+Na), (ИР-) 713,5, 715,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(-) 5,07$ [0,355, MeOH].

Стадия 4: Получение (2R,4S)-4-амино-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**33d**)

В результате реакции (2R,4S)-4-амино-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-

диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**33c**) (32 мг, 0,047 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,039 мл, 0,471 ммоль), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4S)-4-амино-N2-(5-((+)-1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**33d**) (10 мг, 0,017 ммоль, выход 36,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,92 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,69-7,40 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,64 (дд, $J=8,3, 4,4$ Гц, 1H), 3,74 (дд, $J=9,4, 6,3$ Гц, 1H), 3,62 (р, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=9,4, 5,8$ Гц, 1H), 2,43-2,31 (м, 5H), 2,22 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,10-1,87 (м, 2H), 1,11-0,91 (м, 2H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,00 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,63; МС (ИР+) 597,4, 599,8 (M+Na), (ИР-) 609,5, 610,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+$ 136,0 [0,05, MeOH].

Схема 34



Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**34d**)

Стадия 1: Получение (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**34a**)

К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в масле) (0,781 г, 19,52 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -10°C добавляли (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновую кислоту (**29b**) (1 г, 3,25 ммоль), затем через 30 минут добавляли диметилсульфат (0,311 мл, 3,25 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 16 часов и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. ТГФ удаляли под вакуумом, а полученный остаток подщелачивали и промывали эфиром. Водный слой подкисляли и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный этилацетатный слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**34a**) (673 мг, 2,094 ммоль, выход 64,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (с, 1H), 7,52-7,15 (м, 5H), 4,26 (м, 1H), 3,82-3,65 (м, 1H), 3,53 (дд, J=13,4, 11,3 Гц, 1H), 2,82 (2с, 3H, ротамеры), 2,67-2,55 (м, 2H), 1,38 (2с, 9H, ротамеры); МС (ИР+) 344,3 (M+Na), (ИР-) 320,3 (M-1); оптическое вращение [α]_D=(+) 44,0 [0,25, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**34b**)

В результате реакции (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**34a**) (111 мг, 0,347 ммоль), (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (86 мг, 0,347 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (127 мг, 0,513 ммоль) с

использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилат (**34b**) (141 мг, 0,203 ммоль, выход 58,7%) в виде твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (2с, 1Н, ротамеры), 8,73 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,36-8,12 (м, 1Н), 7,94 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,60 (м, 4Н), 7,52-7,19 (м, 4Н), 6,34 (с, 1Н), 4,57 (м, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 3,02 (2с, 3Н, ротамеры), 2,95-2,73 (м, 3Н), 2,74-2,53 (м, 2Н), 1,52 (2с, 9Н, ротамеры), 1,31 (с, 9Н), 1,24-0,94 (м, 1Н), 0,88-0,66 (м, 2Н), 0,57-0,43 (м, 2Н), 0,30 - -0,06 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,09, -129,22 (ротамеры); МС (ИР+) 693,7 (M+1), 715,7 (M+Na), (ИР-) 691,7 (M-1), 727,7 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 122,60$ [0,075, MeOH].

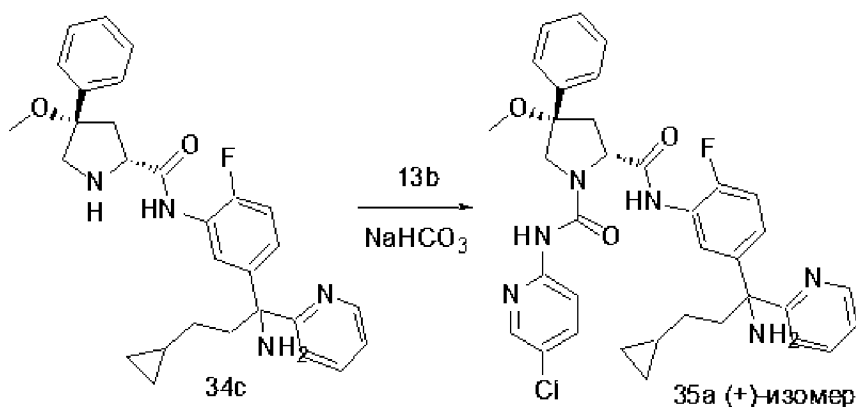
Стадия 3: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**34c**)

В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**34b**) (131 мг, 0,189 ммоль) в метанольном растворе HCl (1,260 мл, 3,78 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид (**34c**) (125 мг, 0,209 ммоль, выход 111%) в виде гидрохлоридной соли, которую напрямую использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР+) 511,5 (M+Na), (ИР-) 523,5 (M+Cl).

Стадия 4: Получение (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**34d**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**34c**) (44 мг, 0,074 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с 4-хлорфенилизотиоцианатом (**1n**) (9,42 мкл, 0,074 ммоль) и гидрокарбонатом натрия в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**34d**) (36 мг, 0,056 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,00–7,90 (м, 1H), 7,69 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,62–7,50 (м, 3H), 7,45 (д, $J=5,0$ Гц, 3H), 7,41–7,35 (м, 1H), 7,33–7,25 (м, 2H), 7,25–7,18 (м, 1H), 7,18–7,05 (м, 2H), 4,62 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,79 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,74–2,57 (м, 2H), 2,44–2,19 (м, 5H), 1,12–0,89 (м, 2H), 0,72–0,51 (м, 1H), 0,42–0,24 (м, 2H), –0,02 – –0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –129,42; МС (ИР+) 664,5, 665,6 (M+Na), (ИР–) 676,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 89,0$ [0,155, MeOH].

Схема 35

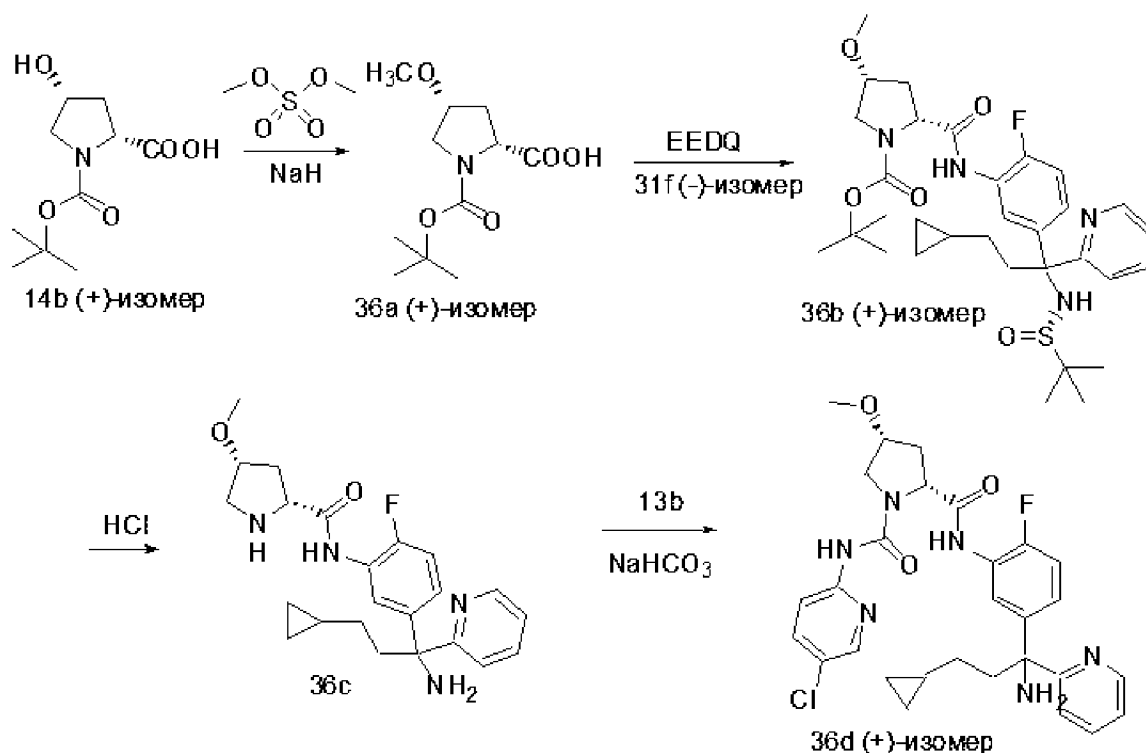


Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**34c**) (50 мг, 0,084 ммоль) в тетрагидрофуране (10

мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (20,79 мг, 0,084 ммоль) с применением гидрокарбоната натрия в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**35a**) (36 мг, 0,056 ммоль, выход 66,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,41 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,47 (дд, $J=4,8, 1,9$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,82 (дд, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,69 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,54 (дт, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=4,0$ Гц, 4H), 7,37 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,19-7,04 (м, 2H), 4,64 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,61 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,43-2,24 (м, 4H), 1,12-0,95 (м, 2H), 0,68-0,53 (м, 1H), 0,38-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -128,95; МС (ИР+) 665,5 (M+Na), (ИР-) 641,6, 642,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 85,30$ [0,075, MeOH].

Схема 36



Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**36d**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (6 г, 26 ммоль) с NaN (6,24 г, 156 ммоль; 60% суспензия в масле) в ТГФ (300 мл) и диметилсульфатом (3,9 г, 31 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 1 схемы 34, получали (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**36a**) (5,82 г, 91%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,14 (тд, $J=8,9$, 3,7 Гц, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,27-3,11 (м, 4H), 2,33 (м, 1H), 2,00 (дт, $J=13,3$, 3,8 Гц, 1H), 1,37 (2с, 9H); МС (ИР+) 268,4 (M+Na), МС (ИР-) 244,3 (M-1), 280,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+$ 45,28 [0,265, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**36b**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (95 мг, 0,388 ммоль), (S)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31f**) (151 мг, 0,388 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (96 мг, 0,388 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**36b**) (135 мг, 0,219 ммоль, выход 56,5%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,43

(2с, 1Н, ротамеры), 8,61-8,45 (м, 1Н), 7,89-7,66 (м, 2Н), 7,33-7,23 (м, 2Н), 7,15 (т, J=9,6 Гц, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 5,91 (2с, 1Н, ротамеры), 4,39-4,17 (м, 1Н), 4,01-3,91 (м, 1Н), 3,56 (дд, J=11,0, 5,2 Гц, 1Н), 3,21 (2с, 3Н, ротамеры), 2,70-2,52 (м, 2Н), 2,50-2,37 (м, 1Н), 2,16-1,86 (м, 1Н), 1,34 (2с, 9Н, ротамеры), 1,14 (с, 10Н), 1,11-0,94 (м, 1Н), 0,97-0,79 (м, 1Н), 0,71-0,54 (м, 1Н), 0,42-0,26 (м, 2Н), -0,01 - -0,16 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,64, -128,92 ротамеры; МС (ИР+) 639,5 (M+Na), (ИР-) 615,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 11,42$ [0,07, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**36с**)

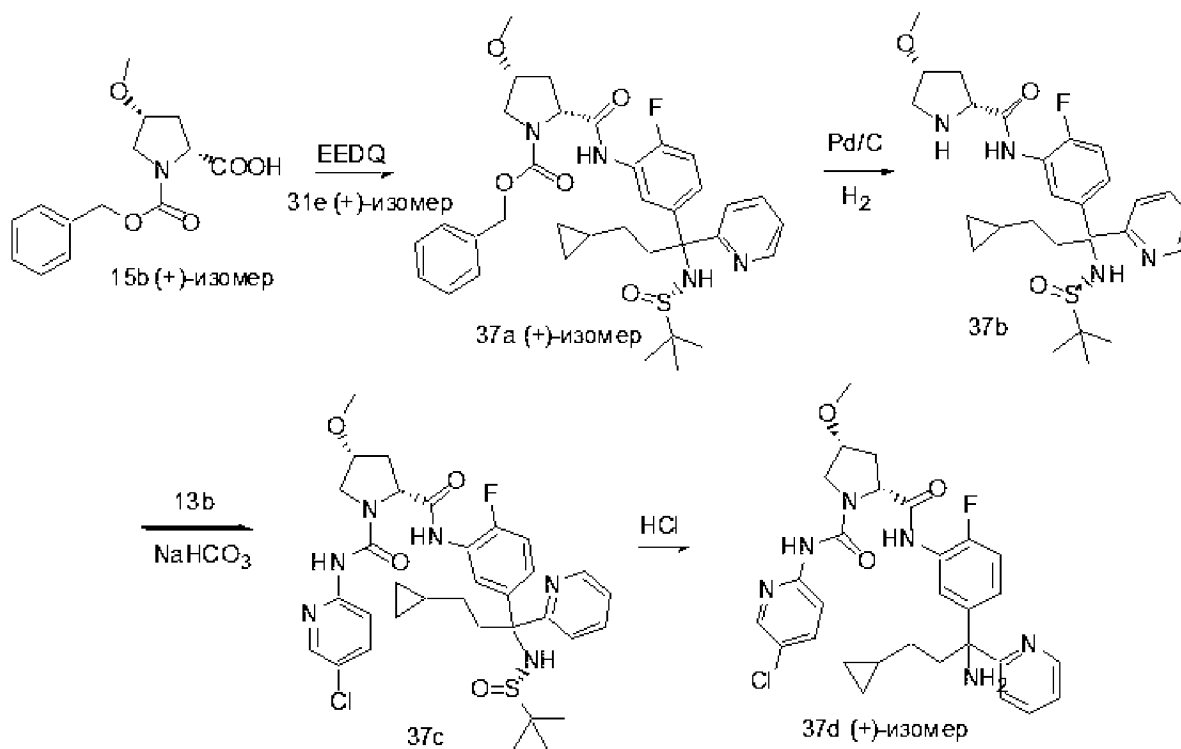
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**36b**) (120 мг, 0,195 ммоль) в 3 н метанольном растворе HCl (0,973 мл, 2,92 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**36с**) (100 мг, 0,192 ммоль, выход 98%) в виде гидрохлоридной соли, которую использовали в таком виде на следующей стадии; МС: (ИР+) 413,5 (M+1), 435,5 (M+Na), (ИР-) 447,5 (M+Cl).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N₂-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**36d**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**36с**) (95 мг, 0,182 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (40,7 мг, 0,164 ммоль) с применением гидрокарбоната натрия (306 мг, 3,64 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-N₂-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-

ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**36d**) (30 мг, 0,053 ммоль, выход 29,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,53-8,42 (м, 1H), 8,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=9,8, 2,5$ Гц, 2H), 7,81 (дд, $J=9,1, 2,6$ Гц, 1H), 7,69 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 4,57 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,81-3,61 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,45-2,23 (м, 5H), 2,10 (м, 1H), 1,11-0,93 (м, 2H), 0,69-0,53 (м, 1H), 0,39-0,23 (м, 2H), -0,05 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,86; МС (ИР+) 567,4, 569,4 (M+1), (ИР-) 565,4, 567,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 70,7$ [0,065, MeOH].

Схема 37



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**37d**)

Стадия 1: Получение бензил-(2R,4R)-2-((5-((+)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**37a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15b**) (0,17 г, 0,6

ммоль), (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (0,2 г, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,15 г, 0,6 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали бензил-(2R,4R)-2-((5-((+)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**37a**) (0,29 г, 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (2с, 1H, ротамеры), 8,58-8,50 (м, 1H), 7,97 (дд, $J=7,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,31-6,99 (м, 7H), 6,16 (с, 1H), 5,16-4,91 (м, 2H), 4,51-4,34 (м, 1H), 4,05-3,91 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 1H), 3,19 (д, $J=5,3$ Гц, 3H), 2,58 (м, 2H), 1,09 (м, 9H, ротамеры), 0,64-0,47 (м, 3H), 0,38-0,24 (м, 2H), -0,10 - -0,25 (м, 2H); МС (ИР+) 651,6 (M+1), 673,5 (M+Na), МС (ИР-) 685,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ (+) 131,3 [0,23, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**37b**)

В результате дебензилирования посредством гидрирования бензил-(2R,4R)-2-((5-((+)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**37a**) (0,28 г, 0,43 ммоль) в этаноле (20 мл), с применением 10% палладия на угле в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**37b**) (0,21 г, выход 95%) в виде смолистого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (с, 1H), 8,58-8,49 (м, 1H), 8,32 (дд, $J=7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (тд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,31-7,14 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,04-6,96 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,91-3,75 (м, 1H), 3,74 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,90 (д,

$J=10,7$ Гц, 1H), 2,66-2,54 (м, 5H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,08 (с, 9H), 0,68-0,46 (м, 3H), 0,31 (м, 2H), -0,10 - -0,25 (м, 2H); МС (ИР+) 516,5 (M+1), 539,5 (M+Na), МС (ИР-) 515,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N2-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**37c**)

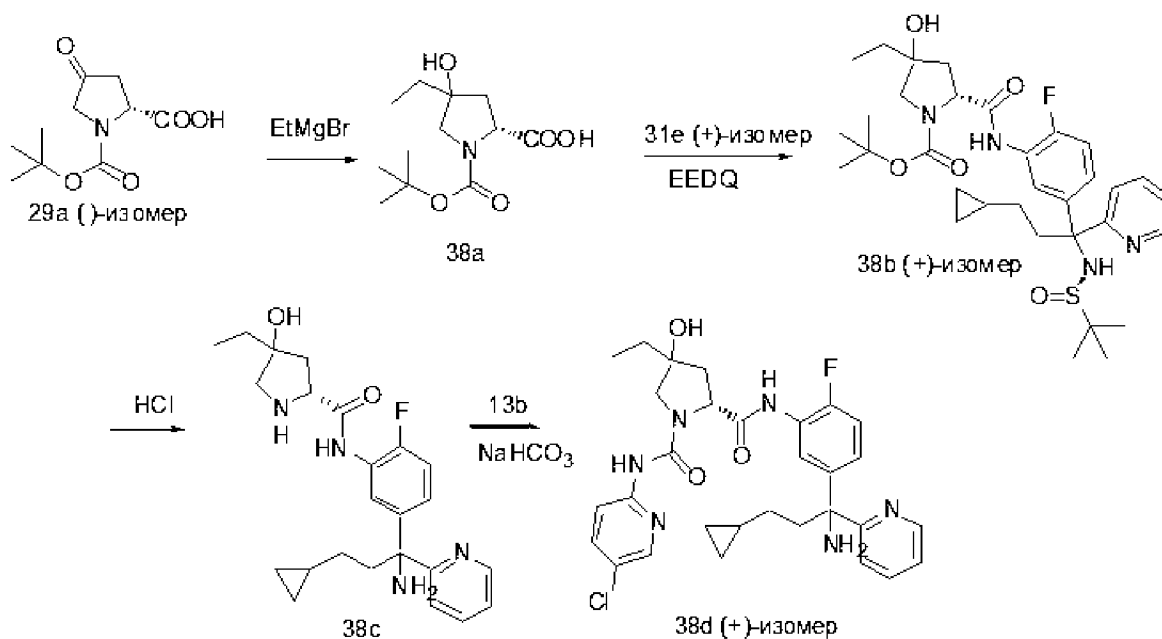
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**37b**) (0,1 г, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (0,06 г, 0,23 ммоль) с применением ТЕА (50 мкл) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-N2-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**37c**) (0,11 г, 84%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,50 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,53 (дд, $J=4,9, 1,8$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=7,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,22-7,07 (м, 2H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,58 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,63-2,52 (м, 2H), 2,45-2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,09 (с, 9H), 0,90-0,78 (м, 2H), 0,64-0,46 (м, 1H), 0,36-0,23 (м, 2H), -0,19 (м, 2H); МС (ИР+) 671,5 (M+1), 693,5 (M+Na), МС (ИР-) 669,5 (M-1), 705,5 (M+Cl).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**37d**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-(1-((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**37c**) (0,1 г, 0,15 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,12 мл), как описано на

стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**37d**) (50 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,47 (ддд, $J=4,9, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,2, 1,5$ Гц, 2H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,69 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,53 (дт, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,23-7,03 (м, 3H), 4,56 (дд, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 4,11-3,96 (м, 1H), 3,81-3,64 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,43-2,20 (м, 4H), 2,09 (м, 1H), 1,02 (м, 2H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,40-0,30 (м, 2H), -0,08 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,01; МС (ИР+) 567,5 (M+1), (ИР-) 603,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 70,7 [0,065, MeOH].

Схема 38



Получение (2R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**38d**)

Стадия 1: Получение (2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**38a**)

В результате реакции (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (**29a**) (0,502 г, 2,19 ммоль) в ТГФ (20 мл) с 1,0 М раствором этилмагнийбромида (6,02 мл, 6,02

ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 2 схемы 29, получали (2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**38a**) (330 мг, 1,273 ммоль, выход 58,1%) в виде маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР+) 282,4 (M+Na), 541,6 (2M+Na), (ИР-) 258,3 (M-1), 517,6 (2M-1).

Стадия 2: Получение (2R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**38b**)

В результате реакции (2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**38a**) (300 мг, 1,157 ммоль), (S)-N-(+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (451 мг, 1,157 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (402 мг, 1,627 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (**38b**) (97 мг, 0,154 ммоль, выход 13,29%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,68 (с, 1H, ротамеры), 8,69-8,46 (м, 1H), 8,11 (2дд, 1H, ротамеры), 7,74 (м, 1H), 7,41-6,95 (м, 3H), 6,14 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,08 (2с, 1H, ротамеры), 4,41-4,21 (м, 1H), 3,30-3,17 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 4H), 2,32-2,11 (м, 1H), 1,98-1,80 (м, 1H), 1,52 (м, 2H), 1,31 (2с, 9H, ротамеры), 1,10 (с, 9H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,57 (м, 3H), 0,38-0,26 (м, 2H), 0,05 - -0,28 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -128,40, -129,65 ротамеры; МС (ИР+) 631,7 (M+1), 653,7 (M+Na), (ИР-) 629,7 (M-1), 665,7 (M+Cl); оптическое вращение [α]_D=(+)^{100,0} [0,07, MeOH].

Стадия 3: Получение (2R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**38c**)

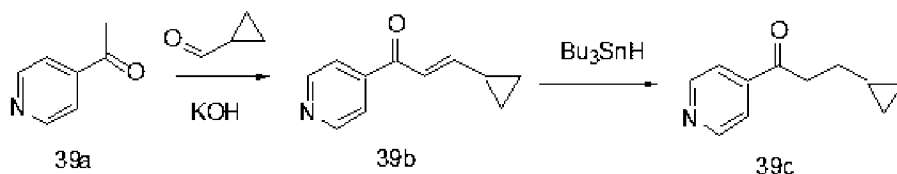
В результате реакции (2R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамида)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**38b**) (87 мг, 0,138 ммоль) с метаноле (20 мл) с применением 3 н метанольного раствора HCl (0,919 мл, 2,76 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 6 схемы 4, получали (2R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**38c**) (69 мг, 0,138 ммоль, выход 100%) в виде гидрохлоридной соли, которую использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ИР+) 449,4 (M+Na), (ИР-) 461,2 (M+Cl).

Стадия 4: Получение (2R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**38d**)

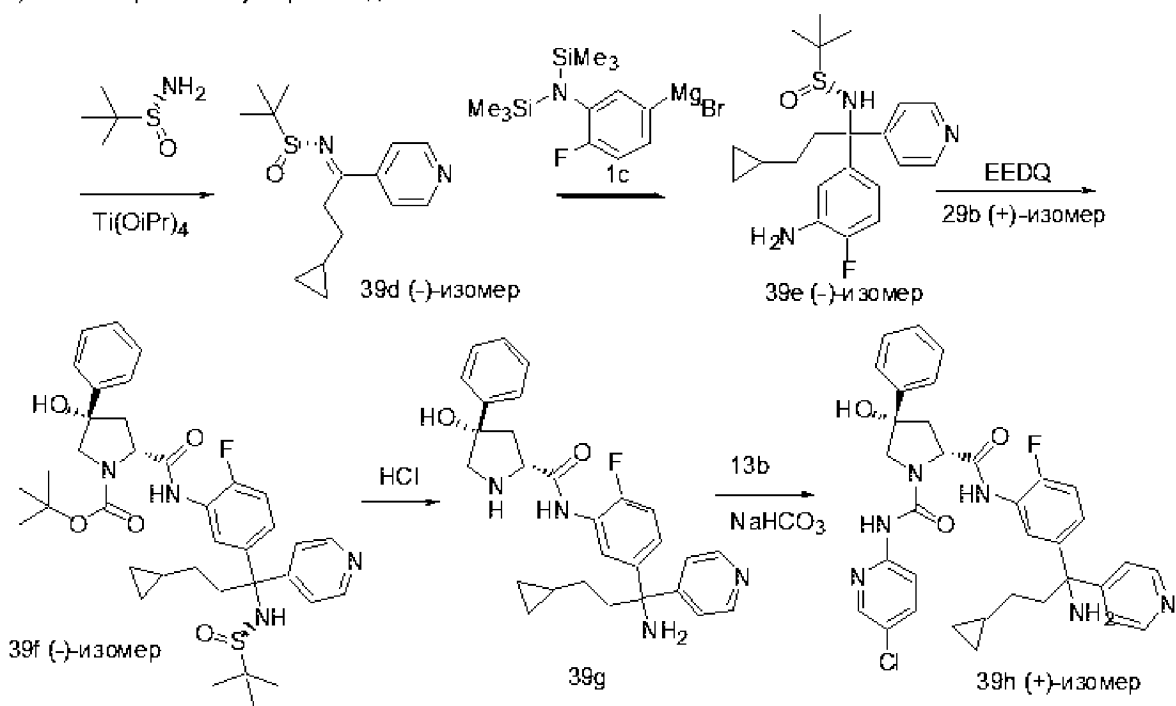
В результате реакции (2R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**38c**) (65 мг, 0,130 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (29,1 мг, 0,117 ммоль) с применением гидрокарбоната натрия в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-100% СМА 80 в хлороформе) получали (2R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**38d**) (28 мг, 0,048 ммоль, выход 37,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,68 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,47 (дд, $J=4,7, 1,9$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,25-7,03 (м, 3H), 5,77 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,63-4,45 (м, 1H), 3,64 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,42-2,15 (м, 4H), 2,01-1,89 (м, 1H),

1,56 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,12-0,97 (м, 2H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,71-0,52 (м, 1H), 0,40-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,61; МС (ИР+) 581,4 (M+1), 604,5, 606,4 (M+Na), (ИР-) 579,4, 581,5 (M-1), 615,5, 616,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}= (+) 67,37$ [0,19, MeOH].

Схема 39



(R)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоамида (39h)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (39b)

В результате реакции 1-(пиридин-4-ил)этанона (39a) (1,516 мл, 13,27 ммоль) в метаноле (100 мл) с циклопропанкарбоксальдегидом (1,5 мл, 19,90 ммоль) и водным раствором гидроксида калия (1 н., 2,65 мл, 2,65 ммоль) с использованием реакции и способа выделения продукта, описанных на схеме 31, стадии 1, получали (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он (39b) (479 мг, 20,85%); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-$

d_6) δ 8,89-8,59 (м, 2H), 7,91-7,71 (м, 2H), 7,19 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=15,1$, 10,4 Гц, 1H), 1,88-1,71 (м, 1H), 1,10-0,96 (м, 2H), 0,87-0,72 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**39c**)

В результате реакции (Е)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**39b**) (18,35 г, 106 ммоль) в ацетонитриле (180 мл) с трибутилстаннаном (60,0 мл, 216 ммоль) с использованием способа, описанного на стадии 2 схемы 31, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане) получали 3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-он (**39c**) (3,028 г, 15%) в виде маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,14 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,52 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,75 (дддд, $J=12,0$, 8,1, 7,0, 2,8 Гц, 1H), 0,47-0,28 (м, 2H), 0,14-0,02 (м, 2H).

Стадия 3: Получение (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39d**)

Соединение (**39d**) получали из 3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-она (**39c**) (1,8 г, 10,27 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,566 г, 12,84 ммоль), используя способ, описанный на стадии 3 схемы 31, с получением (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39d**) (1,838 г, 6,57 ммоль, выход 63,9%) в виде желтого сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76-8,69 (м, 2H), 7,80-7,73 (м, 2H), 3,49-3,15 (м, 2H), 1,45 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,24 (с, 9H), 0,84-0,65 (м, 1H), 0,43-0,30 (м, 2H), 0,10 - -0,03 (м, 2H); МС (ИР+) 301,3, (M+Na); (ИР-) 277,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 27,61$ [0,355, MeOH].

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**)

Соединение (**39e**) получали из (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39d**) (1,7 г, 6,11 ммоль), используя способ, описанный на стадии 4 схемы 31, с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-

циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (1,443 г, 3,7 ммоль, выход 60,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77-8,68 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,15 (дд, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,77-6,70 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,90-2,60 (м, 2H), 1,47-1,27 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,25-1,05 (м, 1H), 0,97-0,80 (м, 1H), 0,65-0,55 (м, 2H), 0,32-0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) -137,30; МС (ИР+): 390,4 (M+1); хиральную чистоту проверяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку AD-H, 1 мл/мин., растворитель: 90% гексана, 10% EtOH, 0,1% ТЕА, УФ=260 нм, 25°C (э.и. >99,99); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 78,49$ [0,265, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**39f**)

Соединение **39f** получали из (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**29b**) (225 мг, 0,732 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (181 мг, 0,732 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**39f**) (235 мг, 0,346 ммоль, выход 47,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (д, $J=93,3$ Гц, 1H), 8,59-8,47 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,29-8,06 (м, 1H), 7,51 (дт, $J=6,6, 1,4$ Гц, 2H), 7,43-7,07 (м, 6H), 5,99 (2с, 1H, ротамеры), 5,51 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 2,78-2,51 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 1H), 1,33 (2с, 9H, ротамеры), 1,15 (с, 10H), 0,92 (м, 2H), 0,73-0,57 (м, 1H), 0,42-0,30 (м, 2H), 0,00 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,66, -130,04 (ротамеры); МС

(ИР+) 679,5 (M+1), 701,5 (M+Na), (ИР-) 677,5 (M-1), 713,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 55,55$ [0,18, MeOH].

Стадия 6: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**39g**)

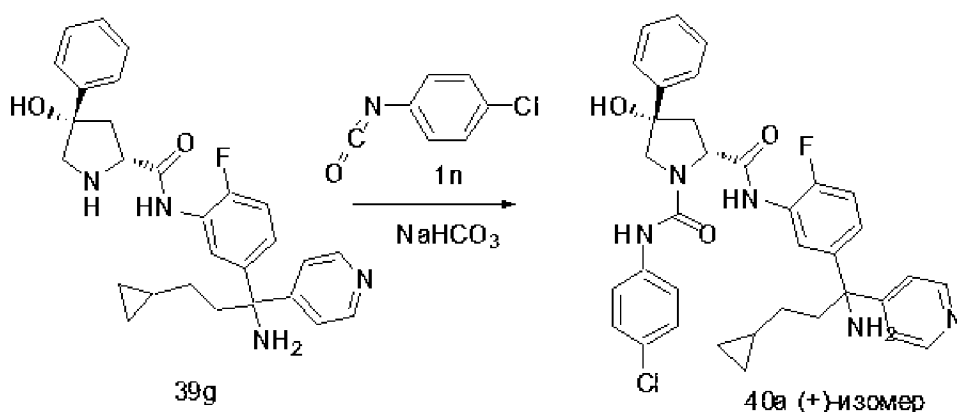
В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**39f**) (200 мг, 0,295 ммоль) в метаноле (10 мл) с хлористоводородной кислотой (1,964 мл, 5,89 ммоль) после выделения и очистки продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**39g**) (169 мг, 0,289 ммоль, выход 98%) в виде гидрохлоридной соли, которую использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР-) 509,4 (M+Cl).

Стадия 7: (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**39h**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**39g**) (160 мг, 0,274 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (61,3 мг, 0,247 ммоль) с применением гидрокарбоната натрия в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (98 мг, 0,156 ммоль, выход 56,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,47-8,41 (м, 2H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=6,5, 1,3 Гц, 2H), 7,41-7,33 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,15 (дд, J=7,3, 1,7 Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,80-4,65 (м, 1H), 4,00 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,90 (д,

$J=10,4$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=13,1$, 9,6 Гц, 1H), 2,31 (м, 3H), 2,21 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 1,12-0,96 (м, 2H), 0,70-0,53 (м, 1H), 0,45-0,26 (м, 2H), -0,01 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,43; МС (ИР+) 629,4 (M+1), 651,4, 653,4 (M+Na), (ИР-) 627,4, 629,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 7,209$ [0,265, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; С, 63,99; Н, 5,53; N, 13,17; найдено: С, 64,02; Н, 5,63; N, 12,86.

Схема 40

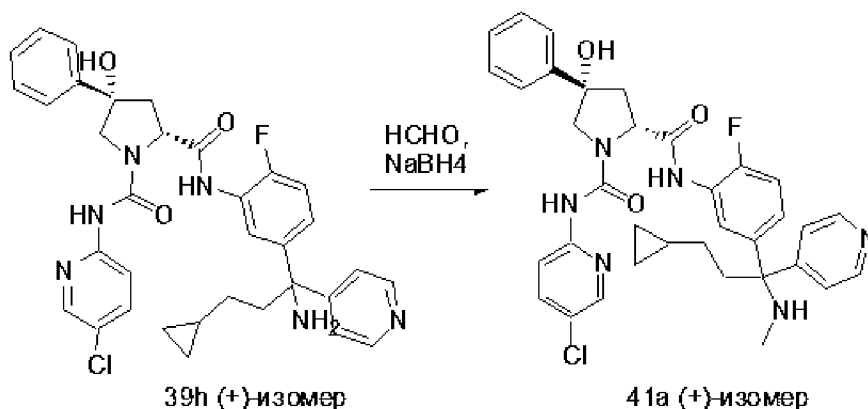


Получение (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**40a**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксиамида (**39g**) (250 мг, 0,428 ммоль) в дихлорметане (20 мл) с 4-хлорфенилизоцианатом (**1n**) (0,049 мл, 0,385 ммоль) и гидрокарбонатом натрия (719 мг, 8,56 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксиамид (**40a**) (134 мг, 0,213 ммоль, выход 49,8%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,69 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,49-8,37 (м, 2H), 8,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 4H), 7,43-7,34 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 3H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,68 (дд, $J=9,7$, 2,7 Гц, 1H), 3,93 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,83 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=13,1$,

9,8 Гц, 1H), 2,39-2,10 (м, 5H), 1,12-0,97 (м, 2H), 0,73-0,56 (м, 1H), 0,43-0,28 (м, 2H), -0,00 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,82; МС (ИР-), 626,5, 628,5 (М-1); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 65,98; Н, 5,70; N, 10,99; найдено: С, 65,94; Н, 5,86; N, 10,69; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 65,14$ [0,175, MeOH].

Схема 41

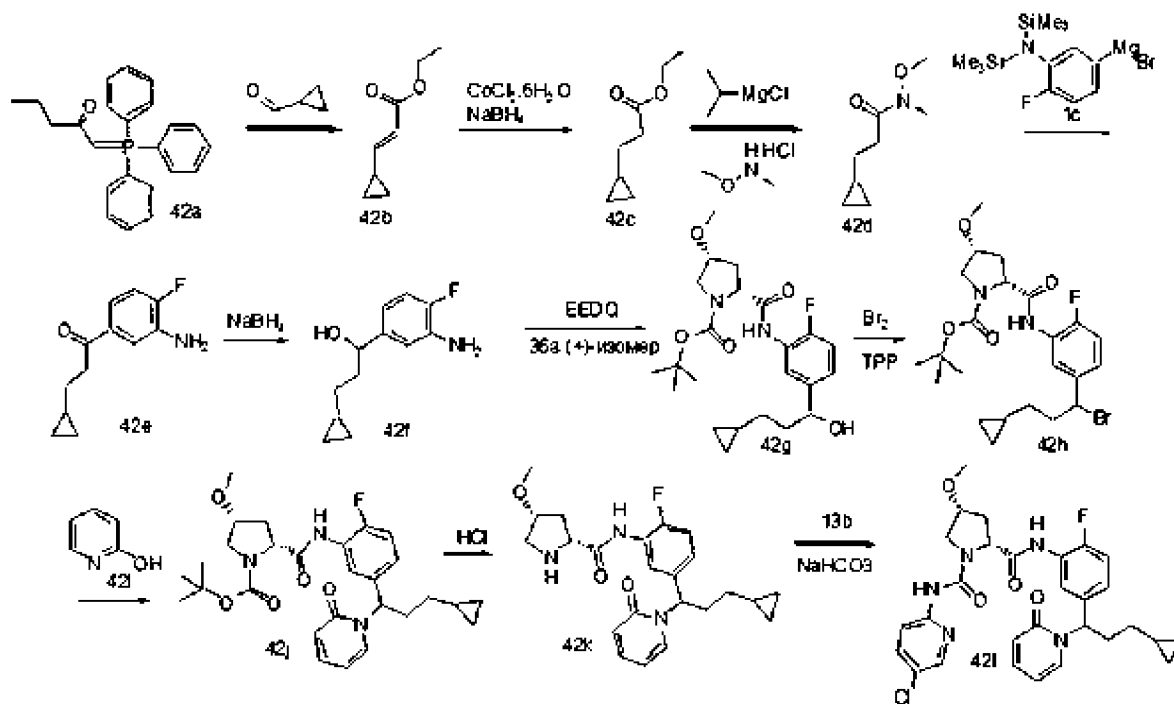


Получение (2R,4S)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метиламино)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**41a**)

К раствору (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**39h**) (100 мг, 0,159 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 капля), параформальдегид (23,86 мг, 0,795 ммоль), боргидрид натрия (30,1 мг, 0,795 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество параформальдегида (23,86 мг, 0,795 ммоль) и боргидрида натрия (30,1 мг, 0,795 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе) с получением ((2R,4S)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метиламино)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**41a**) (74 мг, 0,115 ммоль, выход 72,4%), свободного основания, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,50-8,41 (м, 2H), 8,34-8,27 (м, 1H), 8,10 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=9,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,16 (дд, $J=10,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,71 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,10-3,85 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,25 (м, 3H), 1,94 (с, 4H, N-Me и NH), 1,05-0,74 (м, 2H), 0,70-0,56 (м, 1H), 0,40-0,24 (м, 2H), -0,06 - -0,18 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,21; МС (ИР+) 643,3 (M+1), 665,3, 667,3 (M+Na), (ИР-) 641,4, 643,3 (M-1). Свободное основание соединения **41a** (100 мг, 0,159 ммоль) превращали в HCl соль в метаноле (10 мл) с помощью концентрированной HCl (0,101 мл, 0,303 ммоль) с получением после сушки замораживанием (2R,4S)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метиламино)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**41a**) (64 мг, 0,089 ммоль, выход 88%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 (с, 2H), 9,96 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,80 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 8,31 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,95-7,77 (м, 2H), 7,66 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,49-7,17 (м, 5H), 4,87-4,58 (м, 1H), 4,11-3,84 (м, 2H), 2,78-2,54 (м, 3H), 2,47-2,13 (м, 6H), 1,19-0,98 (м, 1H), 0,96-0,77 (м, 1H), 0,76-0,61 (м, 1H), 0,45-0,30 (м, 2H), -0,00 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -124,81; МС (ИР+) 665,4, 667,4 (M+Na), (ИР-) 641,5, 643,5 (M-1), 677,3, 679,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 6,0$ [0,19, MeOH].

Схема 42



Получение (2R, 4R) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N2- (5- (3-циклопропил-1- (2-оксопиридин-1 (2H) -ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**42l**)

Стадия 1: Получение (Е)-этил 3-циклопропилакрилата (**42b**)

К раствору 1- (трифенилфосфоранилиден) пентан-2-она (**42a**) (994 г, 2853 ммоль) в дихлорметане (3000 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (200 г, 2853 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали до 1/3 объема, разбавляли гексаном (1000 мл) и концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана. Реакционную смесь разбавляли гексаном (3000 мл), перемешивали в течение 10 минут. Полученное твердое вещество, трифенилфосфиноксид, удаляли фильтрацией, промывая гексаном (2×400 мл). Фильтрат концентрировали с получением (Е)-этил-3-циклопропилакрилата (**42b**) (410 г, 2925 ммоль, выход 103%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии без очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,38 (дд, *J*=15,4, 10,2 Гц, 1H), 5,93 (д, *J*=15,4 Гц, 1H), 4,08 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,64 (дтт, *J*=10,2, 8,0, 4,6 Гц, 1H), 1,19 (тд, *J*=7,1, 1,0 Гц, 3H), 0,98-0,82 (м, 2H), 0,75-0,62 (м, 2H).

Стадия 2: Получение этил-3-циклопропилпропаноата (**42c**)

К раствору (Е)-этил-3-циклопропилакрилата (**42b**) (290 г, 2069 ммоль) в метаноле (2000 мл), охлажденному до 5 °С, добавляли гексагидрат хлорида кобальта (II) (24,61 г, 103 ммоль), затем по каплям добавляли раствор тетрагидробората натрия (157 г, 4138 ммоль) в ДМФА (500 мл) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не поднималась выше 10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 5 °С, выливали в воду (5000 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученный раствор с черным взвешенным веществом отфильтровывали через слой целита, промывали фильтровальный слой дихлорметаном (3×800 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали дихлорметаном (2×600 мл). Дихлорметановые слои объединяли, промывали водой (2×1500 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с температурой бани ниже 40 °С, с получением этил-3-циклопропилпропаноата (**42c**) (260 г, выход 88%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,33 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,41 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,75-0,59 (м, 1H), 0,40-0,31 (м, 2H), 0,06 - -0,06 (м, 2H).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**42d**)

К раствору этил-3-циклопропилпропаноата (**42c**) (260 г, 1828 ммоль) в ТГФ (2000 мл), охлажденному до -10 °С, добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (268 г, 2743 ммоль), затем по каплям добавляли изопропилмагнийхлорид (2743 мл, 5485 ммоль, 2 М в ТГФ). Смесь перемешивали при -10 °С в течение 2 часов, гасили насыщенным раствором NH₄Cl (4000 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. ТГФ слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×1000 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**42d**) (240 г, 1527 ммоль, выход 83%) в виде оранжевой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,66 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,44 (т, J=7,6 Гц, 2H),

1,39 (к, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,76-0,62 (м, 1H), 0,42-0,31 (м, 2H), 0,08 - -0,09 (м, 2H).

Стадия 4: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**42e**)

К раствору 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**42d**) (240 г, 1527 ммоль) в ТГФ (2000 мл), охлажденному до 5 °С, по каплям добавляли свежеприготовленный раствор (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магнийбромида (**1c**) (1908 мл, 1527 ммоль, 1 М в ТГФ), поддерживая внутреннюю температуру при добавлении около 5°С. Реакционную смесь перемешивали при 5°С в течение 2 часов, гасили 3 н раствором HCl (1000 мл) и перемешивали 2 часа. Смесь подщелачивали твердым NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного **42e**. Неочищенное вещество растворяли в изопропанолем (150 мл) и перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали изопропанолом и сушили с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**42e**) (90 г, первая партия 28,46%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали, выдерживали при комнатной температуре в течение 6 часов и собирали полученное твердое вещество фильтрацией с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**42e**) (50 г, вторая партия 15,81%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,38 (дд, $J=8,9$, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (ддд, $J=8,4$, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=11,1$, 8,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,98 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,48 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,82-0,65 (м, 1H), 0,41-0,33 (м, 2H), 0,10 - -0,02 (м, 2H); МС (ИР+) 208,2 (М+1), (ИР-) 206,2 (М-1); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО- *d*₆) δ -128,24;

Стадия 5: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**42f**)

К раствору 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**42e**) (13,63 г, 65,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) и метаноле (300 мл) при 0 °С добавляли боргидрид натрия (5,08 г, 132 ммоль) и

перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (800 мл), нейтрализовали уксусной кислотой, промывали водой (2×300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесью гексанов/этилацетата (от 1:0 до 4:1)] с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**42f**) (11,47 г, 53,8 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,86 (дд, J=11,5, 8,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,42 (ддд, J=8,3, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 2H), 1,26-1,01 (м, 2H), 0,73-0,54 (м, 1H), 0,45-0,24 (м, 2H), 0,02 - -0,14 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -138,16; МС (ИР+) 210,1 (M+1); (ИР-) 208,1 (M-1).

Стадия 6: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42g**)

Соединение **42g** получали из 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**42f**) (700 мг, 3,35 ммоль), (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (820 мг, 3,35 ммоль) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (827 мг, 3,35 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42g**) (1,273 г, 2,92 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного сиропообразного вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,42 (2с, 1H, ротамеры), 7,87 (дд, J=35,9, 7,7 Гц, 1H, ротамеры), 7,17 (дд, J=10,8, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,19 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,49 (к, J=5,9 Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,59 (дд, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 3,22 (2с, 3H, ротамеры), 2,45-2,25 (м, 1H), 2,19-1,89 (м, 1H), 1,77-1,51 (м, 2H), 1,36 (2с, 9H, ротамеры), 1,26-1,05 (м, 2H), 0,74-

0,53 (м, 1H), 0,46-0,22 (м, 2H), -0,011- -0,098 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,81, -130,11 ротамеры.

Стадия 7: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42h**)

К раствору трифенилфосфина (451 мг, 1,718 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли бром (70,8 мкл, 1,374 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. К реакционной смеси при 0°C добавляли предварительно смешанный раствор, содержащий (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**42g**) (300 мг, 0,687 ммоль) и имидазол (117 мг, 1,718 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 20 до 30%) с получением (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42h**) (279 мг, 0,559 ммоль, выход 81%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (2с, 1H, ротамеры), 8,05 (2м, 1H, ротамеры), 7,37-7,04 (м, 2H), 5,30 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,07-3,90 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=11,1$, 5,4 Гц, 1H), 3,43-3,28 (м, 1H), 3,23 (2с, 3H, ротамеры), 2,62-2,23 (м, 2H), 2,20-1,89 (м, 1H), 1,37 (2с, 9H, ротамеры), 1,30-1,02 (м, 3H), 0,79-0,63 (м, 1H), 0,48-0,29 (м, 2H), 0,03 --0,049 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,1 ротамеры.

МС (ИР+) 499,46, 501,47 (M+1), 521,45, 523,46 (M+Na), (ИР-) 497,41, 499,37 (M-1).

Стадия 8: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42j**)

К перемешанному раствору пиридин-2-ола (**42i**) (252 мг, 2,65 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат калия (381 мг, 2,76 ммоль), нагревали до кипения с обратным холодильником в

течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли раствор (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42h**) (265 мг, 0,531 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и суспендировали остаток в воде (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Этилацетатные слои объединяли, промывали водой (2×25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах, от 0 до 60%) с получением (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42j**) (120 мг, 0,234 ммоль, выход 44,0%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (2с, 1H, ротамеры), 7,79 (с, 1H, ротамеры), 7,62 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 1H), 7,25 (дд, $J=10,5, 8,6$ Гц, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,39 (дд, $J=9,2, 1,4$ Гц, 1H), 6,23 (тт, $J=6,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,06 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,45-3,23 (м, 1H), 3,21 (2с, 3H, ротамеры), 2,61-2,23 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 2H), 2,00-1,83 (м, 1H), 1,34 (2с, 9H, ротамеры), 1,17-0,96 (м, 2H), 0,79-0,61 (м, 1H), 0,48-0,28 (м, 2H), 0,10 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,20, -127,58 ротамеры; МС (ИР+) 514,6 (M+1), 536,6 (M+Na), (ИР-) 512,5 (M-1), 548,6 (M+Cl).

Стадия 9: Получение (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**42k**)

Соединение **42k** получали из (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**42j**) (110 мг, 0,214), используя 3 н раствор HCl в метаноле (0,714 мл, 2,142 ммоль), в соответствии со способом, описанным на стадии 6 схемы 4, с получением (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-

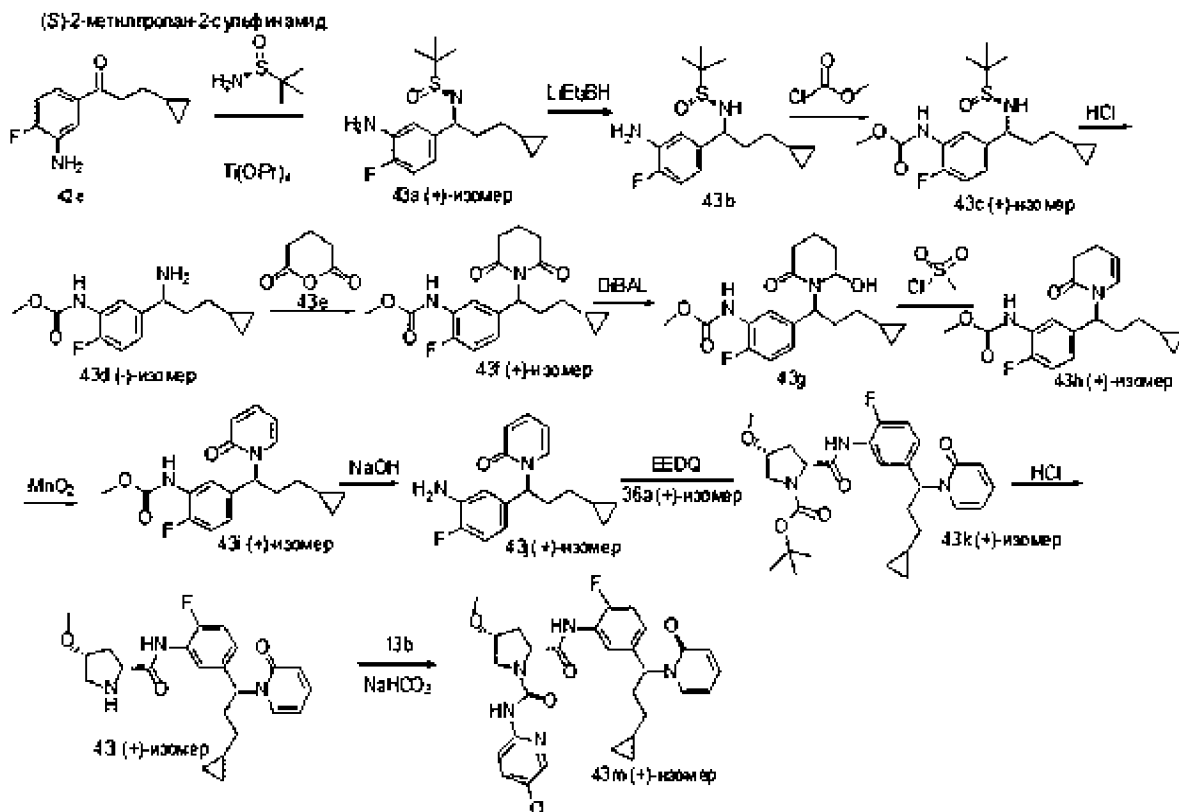
оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**42k**) (96 мг, 0,213 ммоль, выход 100%) гидрохлорида в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,89-7,56 (м, 2H), 7,50-7,11 (м, 2H), 6,40 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,39 (с, 1H), 3,35-3,21 (м, 1H), 3,19 (2с, 3H два диастереомера), 2,64-2,51 (м, 1H), 2,31-2,15 (м, 4H), 1,25-0,93 (м, 2H), 0,79-0,61 (м, 1H), 0,49-0,28 (м, 2H), 0,07 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,71, -124,73 (диастереомеры); МС (ИР+) 414,5 (M+1), 436,5 (M+Na), (ИР-) 4112,5 (M-1), 448,5 (M+Cl).

Стадия 10: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**42l**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**42k**) (96 мг, 0,213 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (80 мг, 0,320 ммоль) с использованием 1 н водного раствора гидрокарбоната натрия (4,27 мл, 4,27 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**42i**) (113 мг, 0,199 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6$, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,65 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,35 (ддд, $J=8,8$, 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,29-7,12 (м, 2H), 6,38 (дд, $J=9,2$, 1,3 Гц, 1H), 6,22 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J=9,2$, 3,8 Гц, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,82-3,60 (м, 2H), 3,22 (2с, 3H, диастереомеры), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,29-2,04 (м, 3H), 1,18-0,93 (м, 2H), 0,78-0,62 (м, 1H), 0,44-0,29 (м, 2H), 0,04 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,35; МС (ИР+)

568,6, 570,6 (M+1), 590,5, 592,5 (M+Na), (ИР-) 566,5, 568,5 (M-1); ИК (KBr) 3420, 3077, 2998, 2932, 1659, 1520 cm^{-1} ; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 60,36; Н, 5,59; N, 12,14; найдено: С, 60,76; Н, 5,66; N, 11,82.

Схема 43



Получение ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (43m)

Стадия 1: Получение (S)(+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (43a)

Соединение (43a) получали из 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (42e) (100,865 г, 487 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (86 г, 681 ммоль) и тетраизопропоксититана (287 мл, 973 ммоль), используя способ, описанный на стадии 3 схемы 31, с получением (S)(+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (43a) (64 г, 206 ммоль, выход 42,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 3,33-3,05 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H), 1,21 (с, 9H), 0,85-0,63 (м,

1H), 0,46-0,32 (м, 2H), 0,15-0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,79; МС (ИР+) 311,4 (M+1), 333,4 (M+Na), (ИР-) 309,4 (M-1), 345,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 20,0$ [0,18, MeOH].

Стадия 2: Получение (S)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**43b**)

К раствору (S)(+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**43a**) (64 г, 206 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 л), охлажденному до -78°C , медленно добавляли триэтилборгидрид лития (618 мл, 618 ммоль) в течение 2 часов, поддерживая температуру реакции ниже -75°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (600 мл). Слои разделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×1000 мл), насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**43b**) (127 г, 203 ммоль, выход 99%), который использовали без очистки на следующей стадии; МС (ИР+) 313,4 (M+1), 335,4 (M+Na), (ИР-) 311,4 (M-1), 347,3 (M+Cl).

Стадия 3: Получение метил-5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43c**)

К двухфазному раствору (S)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**43b**) (127 г, 203 ммоль) в этилацетате (635 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (635 мл) добавляли метилхлорформиат (23,61 мл, 305 ммоль) и энергично перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией с получением метил-5-((+)-3-

циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43c**) (75,344 г, 203 ммоль, выход 100%) в виде смолистого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=7,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (ддд, $J=8,5, 4,8, 2,2$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,28-4,09 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,06-1,88 (м, 1H), 1,78-1,61 (м, 1H), 1,25-1,11 (м, 1H), 1,06 (с, 9H), 1,06-0,88 (м, 1H), 0,74-0,55 (м, 1H), 0,42-0,29 (м, 2H), -0,01 - -0,09 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,77; МС (ИР+) 371,5 (M+1), 393,5 (M+Na), (ИР-) 369,4 (M-1), 405,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 74,4$ [0,18, MeOH].

Стадия 4: Получение (-)-метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**43d**)

К раствору метил-5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43c**) (75 г, 202 ммоль) в метаноле (1000 мл) добавляли 3 М раствор HCl в метаноле (337 мл, 1012 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме досуха. Остаток растворяли в воде (500 мл), подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×1500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×300 мл), насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (-)-метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**43d**) (63,5 г, 238 ммоль, выход 118%) в виде густого сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (с, 1H), 7,55 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,20-7,06 (м, 1H), 3,77 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,50-3,14 (м, 2H), 2,50-2,28 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,24-0,94 (м, 2H), 0,72-0,53 (м, 1H), 0,41-0,27 (м, 2H), -0,02 - -0,11 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,37; МС (ИР+) 267,4 (M+1), (ИР-) 265,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(-) 3,0$ [0,2, MeOH].

Стадия 5: Получение (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43f**)

К раствору (-)-метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**43d**) (63 г, 237 ммоль) в дихлорметане (1000

мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-2,6(3Н)-дион (**43e**) (29,7 г, 260 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли ацетилхлорид (336 мл, 4731 ммоль), нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов и концентрировали в вакууме досуха. Выделенное твердое вещество (неочищенная масса 100 г) кристаллизовали из изопропанола (250 мл) с получением (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43f**) (51,5 г, 142 ммоль, выход 60,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,29 (с, 1Н), 7,65-7,41 (м, 1Н), 7,19-6,86 (м, 2Н), 5,71 (дд, $J=9,2, 6,5$ Гц, 1Н), 3,65 (с, 3Н), 2,61 (кд, $J=7,6, 7,0, 3,2$ Гц, 4Н), 2,42-2,11 (м, 2Н), 1,81 (р, $J=6,5$ Гц, 2Н), 1,22-0,99 (м, 2Н), 0,76-0,56 (м, 1Н), 0,44-0,28 (м, 2Н), 0,11 - -0,12 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,82; МС (ИР+) 363,5 (M+1), 385,5 (M+Na), (ИР-) 361,5; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 101,9$ [0,21, MeOH].

Стадия 6: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43g**)

К раствору (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43f**) (51 г, 141 ммоль) в дихлорметане (1407 мл) при -78°C добавляли диизобутилалюминия гидрид (422 мл, 422 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакцию гасили метанолом (30 мл), насыщенным водным раствором тартрата натрия-калия (1 л) и оставляли достигать 0°C . Суспензию перемешивали в течение 2 часов, слои разделяли и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×500 мл), насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43g**) (51,3 г, 141 ммоль, выход 100%), который использовали в таком виде на следующей стадии без очистки; МС (ИР-) 363,5 (M-1).

Стадия 7: Получение (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43h**)

К перемешанному раствору метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43g**) (52 г, 143 ммоль) в дихлорметане (1586 мл) добавляли триэтиламин (119 мл, 856 ммоль), охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (22,24 мл, 285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и водой (500 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×250 мл), насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43h**) (51,6 г, 149 ммоль, выход 104%) в виде бесцветного сиропообразного вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,35 (с, 1H), 7,66-7,50 (м, 1H), 7,18 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,15 (дт, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 5,17 (дт, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 4H, Me, NH), 2,50-2,36 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 1,28-0,99 (м, 2H), 0,72 (м, 1H), 0,44-0,30 (м, 2H), 0,11 - -0,13 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -126,08; МС (ИР+) 369,5 (M+Na), (ИР-) 345,4 (M-1); оптическое вращение [α]_D=(+) 123,9 [0,255, MeOH].

Стадия 8: Получение (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43i**)

К перемешанному раствору (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиперидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43h**) (5,95 г, 17,18 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли диоксид марганца (7,47 г, 86 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 часов. Добавляли дополнительное количество диоксида марганца (7,47 г, 86 ммоль) в виде 7 добавлений в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-

хроматографией (силикагель, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43i**) (2,962 г, 8,60 ммоль, выход 50,1%) в виде почти черного маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (с, 1H), 7,75-7,59 (м, 2H), 7,38 (ддд, $J=8,8, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,28-7,14 (м, 2H), 6,45-6,37 (м, 1H), 6,25 (тд, $J=6,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,08 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,22 (к, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,28-0,93 (м, 2H), 0,84-0,62 (м, 1H), 0,47-0,31 (м, 2H), 0,11 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,29; МС (ИР+) 345,4 (M+1), 367,4 (M+Na), (ИР-) 343,4 (M-1), 379,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+$ 240,0 [0,05, MeOH].

Стадия 9: Получение (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**43j**)

К раствору (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43i**) (2,9 г, 8,42 ммоль) в метаноле (75 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (14,03 мл, 84 ммоль, 6 н.), нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 часов и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 0 до 60, до 100%) с получением (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**43j**) (2,173 г, 7,59 ммоль, выход 90%) в виде сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58 (дд, $J=6,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (ддд, $J=8,8, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6,53 (ддд, $J=8,4, 4,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=9,1, 1,3$ Гц, 1H), 6,21 (тд, $J=6,7, 1,5$ Гц, 1H), 5,99 (дд, $J=9,1, 7,0$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 2,23-2,03 (м, 2H), 1,11 (м, 1H), 0,99 (м, 1H), 0,79-0,62 (м, 1H), 0,46-0,28 (м, 2H), 0,08 - -0,12 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -136,31; МС (ИР+) 287,4 (M+1), 309,4 (M+Na), 573,7 (2M+1), 595,7

(2M+Na), (ИР-) 285,3 (M-1), 321,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 296,25 [0,16, \text{MeOH}]$.

Стадия 10: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**43k**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (158 мг, 0,513 ммоль), (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**43j**) (286 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилатом (247 мг, 1,0 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**43k**) (462 мг, 0,900 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (2с, 1H, ротамеры), 7,87 (м, 1H), 7,71-7,56 (м, 1H), 7,36 (ддд, $J=8,8, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=10,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=9,1, 1,4$ Гц, 1H), 6,23 (тд, $J=6,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,07 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,42-4,21 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=11,1, 5,5$ Гц, 1H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,21 (2с, 3H, ротамеры), 2,51-2,28 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,11-1,85 (м, 1H), 1,34 (2с, 9H, ротамеры), 1,26-0,93 (м, 2H), 0,72 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,10 - -0,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,99, -127,39; МС (ИР+) 514,6 (M+1), 536,6 (M+Na), (ИР-) 512,6 (M-1), 548,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 248 [0,115, \text{MeOH}]$.

Стадия 11: Получение (2R,4R)-N-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**43l**)

Соединение **43l** получали из (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**43k**)

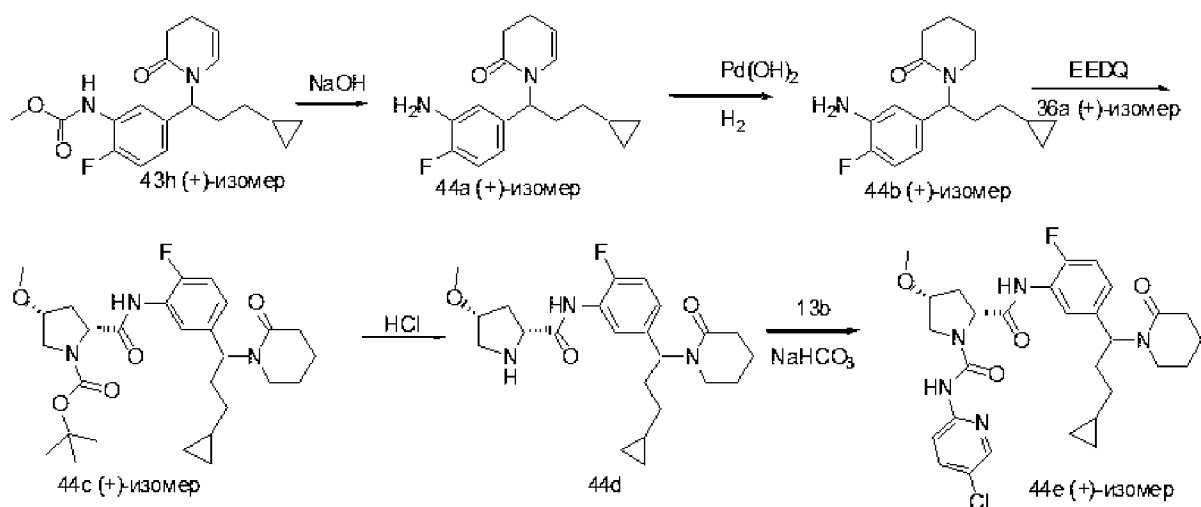
(450 мг, 0,876 ммоль), используя 3 н HCl в метаноле (2,92 мл, 8,76 ммоль), в соответствии со способом, описанным на стадии 6 схемы 4, получали ((2R,4R)-N-(5-((+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**431**) (394 мг, 0,876 ммоль, выход 100%), гидрохлоридную соль, в виде светло-коричневого сиропообразного вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (с, 1H), 10,17-9,94 (м, 1H), 8,95-8,64 (м, 2H), 7,73 (ддд, J=32,9, 7,3, 2,1 Гц, 2H), 7,37 (ддд, J=8,8, 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 6,40 (дд, J=9,1, 1,3 Гц, 1H), 6,24 (тд, J=6,8, 1,5 Гц, 1H), 6,07 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,63-4,35 (м, 1H), 4,09 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,50-3,21 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,63-2,52 (м, 1H), 2,22 (м, 3H), 1,11 (м, 2H), 0,71 (м, 1H), 0,38 (м, 2H), 0,06 - -0,11 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆) δ -124,56; МС (ИР+) 414,5 (M+1), 436,5 (M+Na), 827,8 (2M+1), (ИР-) 412,5 (M-1), 448,4 (M+Cl); оптическое вращение [α]_D=(+ 170,9 [0,055, MeOH].

Стадия 12: Получение ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**43m**)

В результате реакции ((2R,4R)-N-(5-((+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**431**) (394 мг, 0,876 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (327 мг, 1,314 ммоль) с использованием 1 н водного раствора гидрокарбоната натрия (17,52 мл, 17,52 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали ((2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**43m**) (245 мг, 0,431 ммоль, выход 49,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,30 (дд, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,88-7,78 (м, 2H), 7,65 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=8,9, 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 6,38 (дд, J=9,2, 1,4 Гц, 1H), 6,22

(тд, $J=6,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,83-3,62 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,29-2,04 (м, 3H), 1,24-0,91 (м, 2H), 0,79-0,61 (м, 1H), 0,45-0,29 (м, 2H), 0,04 - -0,09 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -126,21; МС (ИР+) 568,5, 570,6 (M+1), 590,5, 592 (M+Na), (ИР-) 566,5, 568,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 229,54$ [0,325, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_4$: С, 61,32; Н, 5,50; Cl, 6,24; N, 12,33; найдено: С, 61,06; Н, 5,53; Cl, 6,02; N, 12,27.

Схема 44



Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**44e**)

Стадия 1: Получение (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-она (**44a**)

Соединение (**44a**) получали из (+)-метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**43h**) (4 г, 11,55 ммоль) и водного NaOH (19,25 мл, 115 ммоль, 6 н.), используя способ, описанный на стадии 9 схемы 43, с получением (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-она (**44a**) (3,22 г, 11,17 ммоль, выход 97%) в виде сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 6,91 (дд, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,44 (ддд, $J=8,5$, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 6,09 (дт, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, $J=10,1$, 5,9 Гц, 1H), 5,21-5,04 (м, 3H), 2,48-2,36 (м, 2H), 2,27-2,12 (м, 2H), 1,98-1,80 (м, 2H), 1,21-0,94 (м,

2H), 0,81-0,61 (м, 1H), 0,45-0,28 (м, 2H), 0,07-0,01 (м, 1H), -0,01 - -0,08 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,82; МС (ИР+) 289,4 (M+1), 311,4 (M+Na), (ИР-) 287,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 144,4$ [0,205, MeOH].

Стадия 2: Получение (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиперидин-2-она (**44b**)

Соединение **44b** получали восстановлением (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-она (**44a**) (3,2 г, 11,10 ммоль) в течение 1 часа в соответствии со способом проведения реакции и выделения продукта, описанным на стадии 2 схемы 13, используя гидроксид палладия (0,779 г, 1,11 ммоль) в этилацетате (50 мл), с получением (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиперидин-2-она (**44b**) (2,846 г, 9,80 ммоль, выход 88%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,91 (дд, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,42 (ддд, $J=8,4, 4,3, 2,2$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J=9,3, 6,7$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,12-2,93 (м, 1H), 2,82-2,63 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,75-1,42 (м, 4H), 1,25-0,95 (м, 2H), 0,82-0,67 (м, 1H), 0,42-0,35 (м, 2H), 0,11 - -0,05 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,07; МС (ИР+) 291,4, 313,4 (M+Na), ИР-) 289,4 (M-1), 325,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 164,0$ [0,15, MeOH].

Стадия 3: Получение метил-(2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**44c**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (245 мг, 1 ммоль), (+)-1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиперидин-2-она (**44b**) (290 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (247 мг, 1,0 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) получали метил-(2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-

фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**44c**) (453 мг, 0,875 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,50 (2с, 1Н, ротамеры), 8,04-7,66 (м, 1Н), 7,22 (дд, $J=10,8, 8,5$ Гц, 1Н), 7,10-6,99 (м, 1Н), 5,78 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,48-4,20 (м, 1Н), 4,06-3,91 (м, 1Н), 3,59 (дд, $J=11,1, 5,6$ Гц, 1Н), 3,41 (с, 1Н), 3,22 (2с, 3Н, ротамеры), 3,14-3,01 (м, 1Н), 2,82-2,67 (м, 1Н), 2,50-2,04 (м, 2Н), 2,01-1,79 (м, 4Н), 1,77-1,56 (м, 3Н), 1,60-1,46 (м, 1Н), 1,36 (2с, 9Н, ротамеры), 1,29-0,98 (м, 2Н), 0,85-0,64 (м, 1Н), 0,47-0,30 (м, 2Н), 0,14 - -0,08 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,42, -128,68 ротамеры; МС (ИР+) 518,6 (M+1), 540,6 (M+Na), (ИР-) 516,5 (M-1), 552,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+)126,6$ [0,15, MeOH].

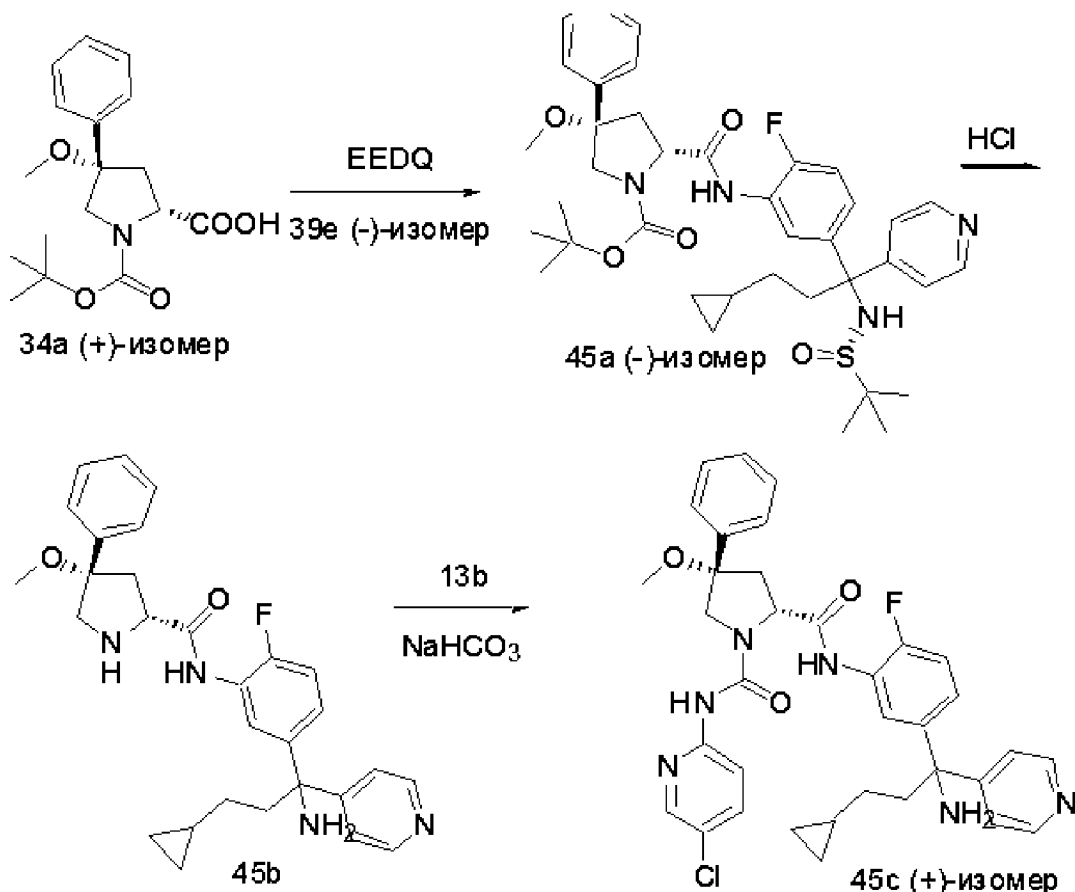
Стадия 4: Получение (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**44d**)

Соединение **44d** получали из метил-(2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**44c**) (400 мг, 0,773 ммоль) с применением 3 н HCl в метаноле (2,58 мл, 7,73 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 6 схемы 4, с получением (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**44d**) (351 мг, 0,773 ммоль, выход 100%) в виде светло-коричневого сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (с, 1Н), 10,37 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 7,73 (дд, $J=7,6, 2,2$ Гц, 1Н), 7,27 (дд, $J=10,6, 8,5$ Гц, 1Н), 7,14 (ддд, $J=8,1, 4,8, 2,2$ Гц, 1Н), 5,79 (дд, $J=9,5, 6,5$ Гц, 1Н), 4,71-4,35 (м, 1Н), 4,22-4,02 (м, 1Н), 3,47-3,35 (м, 1Н), 3,36-3,20 (м, 1Н), 3,20 (с, 3Н), 3,14-3,04 (м, 1Н), 2,82-2,67 (м, 1Н), 2,65-2,52 (м, 1Н), 2,39-2,18 (м, 3Н), 2,06-1,85 (м, 2Н), 1,79-1,44 (м, 4Н), 1,31-0,98 (м, 2Н), 0,84-0,64 (м, 1Н), 0,48-0,31 (м, 2Н), 0,12 - -0,07 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,55; МС (ИР+) 418,6 (M+1), 440,5 (M+Na), (ИР-) 416,5 (M-1), 452,5 (M+Cl).

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**44e**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**44d**) (340 мг, 0,749 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (280 мг, 1,125 ммоль) с использованием 1 н водного раствора гидрокарбоната натрия (15 мл, 15,00 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-100%), получали чистый (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**44e**) (210 мг, 0,367 ммоль, выход 48,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,53 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=9,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,87-7,73 (м, 2H), 7,21 (дд, $J=10,7, 8,5$ Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 5,85-5,68 (м, 1H), 4,60 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,12-3,98 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,14-3,00 (м, 1H), 2,83-2,64 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 2,01-1,81 (м, 2H), 1,75-1,56 (м, 3H), 1,61-1,44 (м, 1H), 1,27-0,97 (м, 2H), 0,83-0,64 (м, 1H), 0,47-0,30 (м, 2H), 0,10 - -0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,47; МС (ИР+) 572,6 (M+1), 594,5, 596,5 (M+Na), (ИР-) 570,5, 572,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 174,3$ [0,21, MeOH].

Схема 45



Получение (2R, 4S) -N2- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (45c)

Стадия 1: Получение (2R, 4S) -трет-бутил-2- (5- ((-) -3-циклопропил-1- ((S) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-метокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (45a)

В результате реакции (2R, 4S) -1- (трет-бутоксикарбонил) -4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (34a) (160 мг, 0,498 ммоль), (R) -N- ((-) -1- (3-амино-4-фторфенил) -3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-метилпропан-2-сульфинамида (39e) (194 мг, 0,498 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (123 мг, 0,498 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R, 4S) -трет-бутил-2- (5- ((-) -3-циклопропил-1- ((S) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-метокси-4-фенилпирролидин-1-

карбоксилат (**45a**) (287 мг, 0,414 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (2с, 1Н, ротамеры), 8,77-8,28 (м, 2Н), 8,04 (м, 1Н), 7,53-7,08 (м, 8Н), 5,48 (м, 1Н), 4,35 (м, 1Н), 3,77 (с, 1Н), 3,41 (с, 2Н), 2,85 (2с, 3Н, ротамеры), 2,78-2,35 (м, 3Н), 1,33 (2с, 9Н, ротамеры), 1,15 (м, 10Н), 1,02-0,82 (м, 2Н), 0,64 (м, 1Н), 0,36 (м, 2Н), 0,04 - -0,15 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,09, -129,50 ротамеры; МС (ИР+) 693,7 (M+1), 715,7 (M+Na), (ИР-) 691,7 (M-1), 727,7 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-)$ 8,0 [0,075, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**45b**)

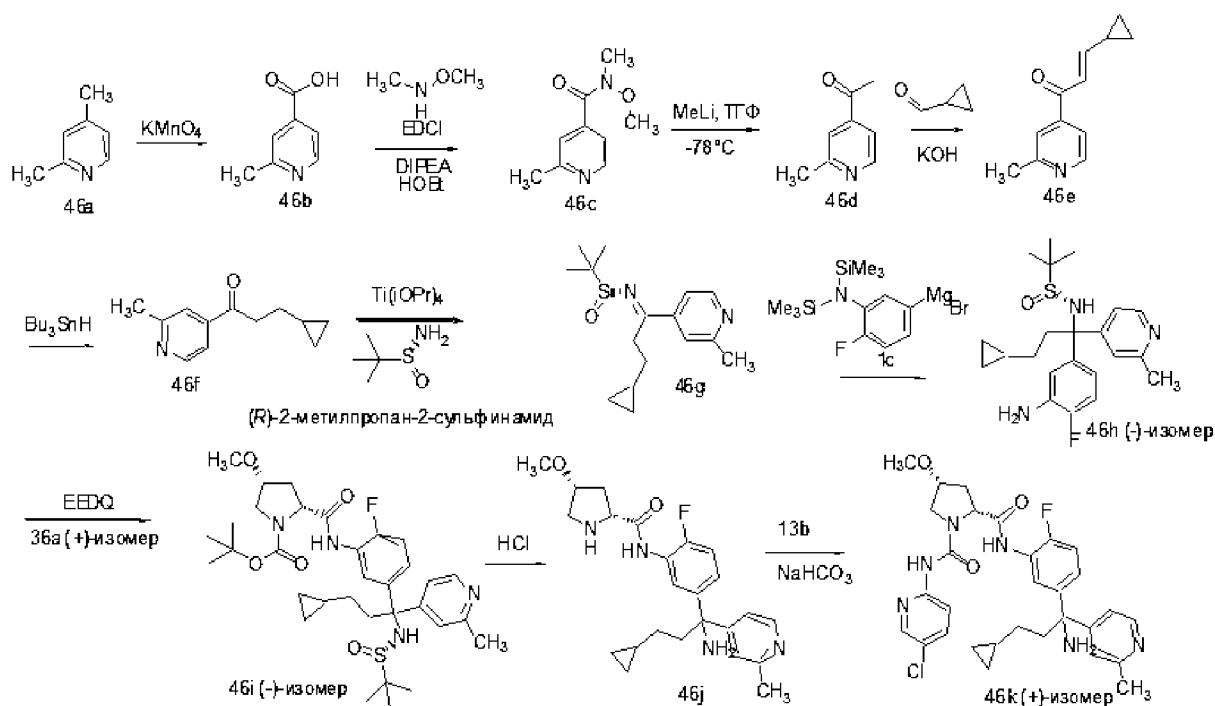
В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**45a**) (280 мг, 0,404 ммоль) в метанольном растворе HCl (2,694 мл, 8,08 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид (**45b**) (227 мг, 0,404 ммоль, выход 100%), гидрохлоридную соль, которую использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР+) 489,5 (M+1), (ИР-) 487,4 (M-1), 523,5 (M+Cl).

Стадия 3: Получение (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**45c**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**45b**) (111 мг, 0,444 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (227 мг, 0,404 ммоль) с использованием 1 н водного раствора гидрокарбоната натрия (8,08 мл, 8,08 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3

схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-100%) получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**45c**) (50 мг, 0,078 ммоль, выход 19,24%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,59-8,36 (м, 2H), 8,31 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=4,2$ Гц, 4H), 7,40-7,32 (м, 3H), 7,21-7,09 (м, 2H), 4,65 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,23 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,62 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,40-2,25 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,12-0,94 (м, 2H), 0,73-0,54 (м, 1H), 0,43-0,27 (м, 2H), 0,01 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,48; МС (ИР+) 643,6, 645,7 (M+1), (ИР-) 641,6, 643,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 99,23$ [0,26, MeOH].

Схема 46



Получение ((2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**46k**)

Стадия 1: Получение 2-метилизоникотиновой кислоты (**46b**)

К раствору 2,4-диметилпиридина (**46a**) (100 г, 933,245 ммоль) в воде (1000 мл) по частям добавляли перманганат калия (294,97

г, 1866,489 ммоль) в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении до объема 250 мл при 50 °С. Полученный раствор охлаждали до 0°С и доводили рН до 3, используя 1 н НСl (температура от 0°С до 5°С). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали охлажденной водой и сушили с получением 2-метилизоникотиновой кислоты (**46b**) (22,3 г, выход: 17,42%); ¹Н ЯМР (D₂O) δ 8,52 (с, 1Н), 7,94-7,90 (м, 2Н), 2,69 (с, 3Н); МС (+) 138,1 (M+1).

Стадия 2: Получение N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**46c**)

К перемешанному раствору 2-метилизоникотиновой кислоты (**46b**) (17,8 г, 129,798 ммоль) в N,N-диметилформамиде (180 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (67,105 г, 519,192 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (EDCI, 40,299 г, 259,596 ммоль) и гидроксибензотриазол (HOBT, 39,753 г, 259,596 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали 0,5 часа при комнатной температуре, затем добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (13,8 г, 141,479 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**46c**) (23 г, выход 98,4%) в виде красноватого густого твердого вещества; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,29-8,27 (с, 1Н), 7,08-7,01 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,07 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н); МС (ИР+) 181,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**46d**)

К перемешанному раствору N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**46c**) (26 г, 144,281 ммоль) в ТГФ (520 мл) добавляли MeLi (6,342 г, 288,562 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) в атмосфере азота при -78°С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа, гасили насыщенным

раствором NH_4Cl при 0°C . Полученную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**46d**) (11 г, выход 56,4%) в виде красноватой густой жидкости; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,61-8,59 (д, 1H), 7,51-7,45 (д, 1H), 7,45-7,44 (м, 1H), 4,05-4,02 (с, 3H); МС (ИР+) 136,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**46e**)

Соединение **46e** получали из 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**46d**) (11 г, 81,383 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 1 схемы 31, с получением после очистки колоночной хроматографией 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**46e**) (4,5 г, выход 29,5%) в виде красноватой жидкости; МС (ИР+) 188,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-она (**46f**)

Соединение **46f** получали из 3-циклопропил-1-пиридин-4-ил-пропенона (**46e**) (8 г, 42,726 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 31, с получением после очистки колоночной хроматографией 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-она (**46f**) (5,5 г, выход 68,1%) в виде желтой жидкости; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,61-8,59 (д, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,46-7,20 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,60-1,53 (м, 2H), 0,85-0,71 (м, 1H), 0,71-0,67 (м, 2H), 0,42-0,37 (м, 2H); МС (ИР+) 190,2 (M+1).

Стадия 6: Получение (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46g**)

Соединение **46g** получали из 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-она (**46f**) (5,5 г, 29,062 ммоль) и R-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,209 г, 34,729 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 31, с получением после очистки колоночной хроматографией (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46g**)

(7 г, выход 82,44%) в виде желтой жидкости; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,59–8,49 (м, 1H), 7,51–7,33 (м, 2H), 3,32–2,98 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,54–1,49 (м, 2H), 1,42–1,13 (м, 9H), 0,85–0,71 (м, 1H), 0,71–0,67 (м, 2H), 0,42–0,37 (м, 2H); МС (ИР+) 293,2 (M+1).

Стадия 7: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46h**)

Соединение **46h** получали из (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46g**) (5,5 г, 29,062 ммоль) и R-2-метилпропан-2-сульфинамида (2 г, 6,839 ммоль) и свежеприготовленного (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магнийбромида (**1c**) (19,10 мл, 15,28 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 4 схемы 31, с получением после очистки колоночной хроматографией (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46h**) (0,8 г, выход 29,0%) в виде красноватой густой жидкости; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36–8,34 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,12–7,10 (д, 1H), 6,95–6,88 (м, 1H), 6,76–6,73 (м, 1H), 5,38–5,32 (с, 1H), 5,17–5,11 (с, 2H), 2,58–2,45 (с, 3H), 2,05–2,01 (м, 2H), 1,55–1,51 (м, 2H), 1,28–1,10 (м, 9H), 0,67–0,45 (м, 1H), 0,39–0,37 (м, 2H), 0,03–0,00 (м, 2H); МС (ИР+) 404,3 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 55,0$ [0,28, MeOH]

Стадия 8: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**46i**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (245 мг, 1,0 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**46h**) (404 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (247 мг, 1,0 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-

хроматографией получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**46i**) (485 мг, 0,769 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (с, 1H, ротамеры), 8,33 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,09-7,77 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 3H), 7,08 (дд, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,41 (2с, 1H, ротамеры), 4,46-4,16 (м, 1H), 3,97 (дд, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=11,0, 5,4$ Гц, 1H), 3,36-3,24 (м, 1H), 3,21 (м, 3H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,45-2,39 (м, 4H), 2,01-1,84 (м, 1H), 1,33 (2с, 9H, ротамеры), 1,14 (м, 10H), 0,90 (м, 2H), 0,71-0,54 (м, 1H), 0,42-0,32 (м, 2H), -0,00 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,87 (к, $J=8,1, 7,2$ Гц), -128,88 ротамеры; МС (ИР+) 631,7 (M+1), 653,7 (M+Na), (ИР-) 629,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 50,2$ [0,175, MeOH].

Стадия 9: Получение (2R,4R)-N-(5-(-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**46j**)

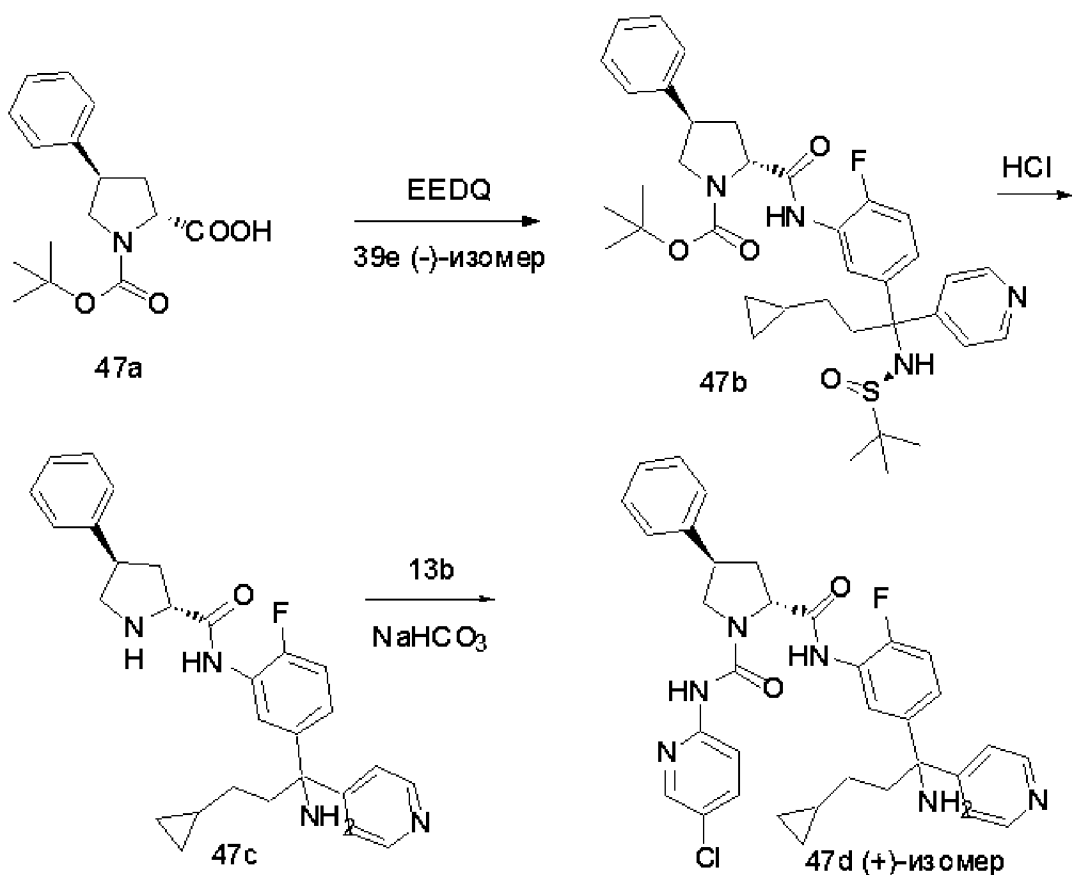
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**46i**) (475 мг, 0,753 ммоль) в 3 н метанольном растворе HCl (5,020 мл, 15,06 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**46j**) (376 мг, 0,753 ммоль, выход 100%), гидрохлоридную соль, в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,76 (с, 3H), 9,55 (шс, 1H), 8,90-8,67 (м, 2H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,76-7,62 (м, 1H), 7,53-7,28 (м, 2H), 4,61-4,43 (м, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,49-3,33 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,69 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,66-2,50 (м, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,31-2,12 (м, 1H), 1,34-1,15 (м, 1H), 1,16-0,94 (м, 1H), 0,79-0,60 (м, 1H), 0,46-

0,33 (м, 2H), 0,10-0,00 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -122,19; МС (ИР+) 427,5 (M+1), (ИР-) 425,5 (M-1), 461,4 (M+Cl).

Стадия 10: Получение ((2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**46k**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**46j**) (370 мг, 0,741 ммоль) в тетрагидрофуране (55 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (203 мг, 0,815 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (14,82 мл, 14,82 ммоль, 1 н водный раствор) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали ((2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**46k**) (190 мг, 0,327 ммоль, выход 44,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,33-8,24 (м, 2H), 7,95-7,82 (м, 2H), 7,81 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 4,57 (дд, J=9,2, 3,9 Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 1H), 3,85-3,63 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,35-2,21 (м, 2H), 2,24-2,03 (м, 3H), 1,11-0,93 (м, 2H), 0,73-0,51 (м, 1H), 0,41-0,25 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,45; МС (ИР+) 581,6, 583,6 (M+1), 603,6 (M+Na), 579,5 (M-1), 615,5, 617,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+)$ 92,12 [0,33, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 60,60; Н, 6,02; N, 14,13; найдено: С, 60,90; Н, 6,00; N, 14,17.

Схема 47



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксиамида (47d)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (47b)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (47a) (230 мг, 0,789 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39e) (308 мг, 0,789 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (195 мг, 0,789 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-фенилпирролидин-1-карбоксилат (47b) (255 мг, 0,385 ммоль, выход 48,7%) в виде прозрачного маслянистого вещества. МС (ИР+) 663,7 (M+1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**47c**)

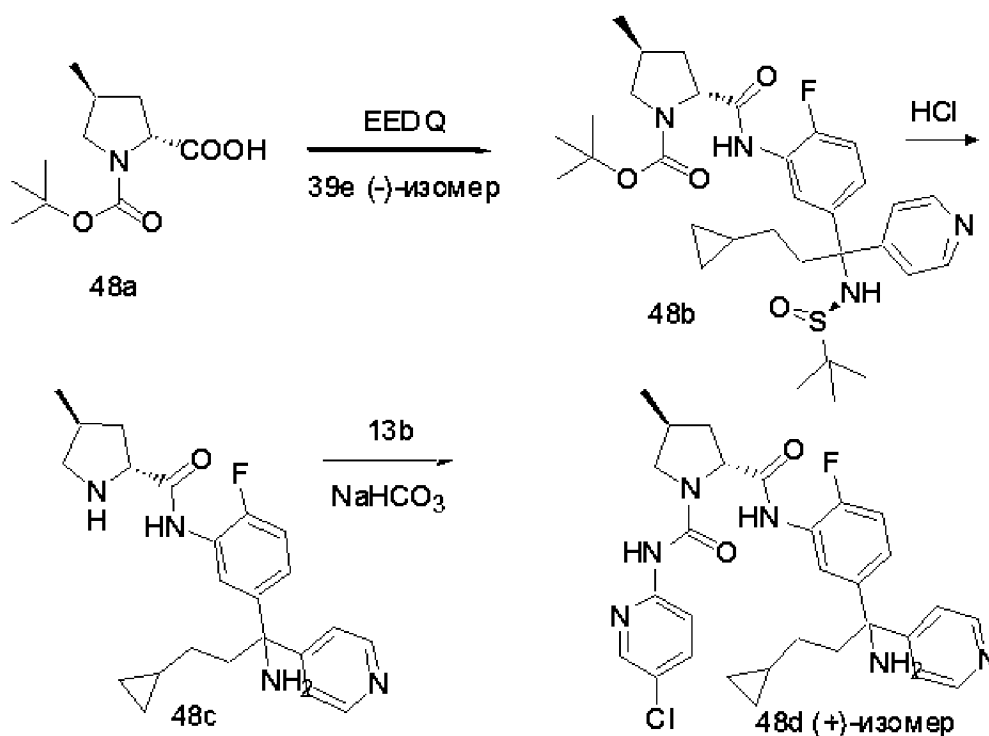
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-фенилпирролидин-1-карбоксилата (**47b**) (255 мг, 0,385 ммоль) в метаноле (10 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (1,282 мл, 3,85 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид (**47c**) (95 мг, 0,207 ммоль, выход 53,9%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,26 (с, 1H), 8,65-8,57 (м, 1H), 8,54 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,41-7,30 (м, 4H), 7,30-7,21 (м, 3H), 7,12-6,95 (м, 2H), 4,15 (дд, $J=9,8, 2,8$ Гц, 1H), 3,56-3,44 (м, 1H), 3,42-3,25 (м, 1H), 3,17 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,67-2,52 (м, 4H), 2,42-2,30 (м, 3H), 1,29-1,03 (м, 2H), 0,80-0,59 (м, 1H), 0,53-0,34 (м, 2H), -0,00 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -132,94; МС (ИР+) 459,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**47d**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**47c**) (95 мг, 0,207 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (46,4 мг, 0,186 ммоль) с использованием карбоната калия (71,6 мг, 0,518 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-фенилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**47d**) (68 мг, 0,111 ммоль, выход 53,5%), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль (72 мг, 0,105

ммошь, выход 50,7%) с помощью HCl (3 н в MeOH, 3 мл). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,23-10,13 (м, 1H), 9,79 (с, 3H), 9,26 (с, 1H), 9,01-8,88 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=2,6$, 0,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=7,2$, 2,5 Гц, 1H), 7,97-7,77 (м, 4H), 7,46-7,19 (м, 7H), 4,95-4,76 (м, 1H), 4,28-4,02 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,32 (тд, $J=15,7$, 12,5, 6,1 Гц, 3H), 1,31-1,00 (м, 2H), 0,69 (м, 1H), 0,48-0,31 (м, 2H), 0,09-0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -123,88; МС (ИР+) 613,5 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 101,4$ [0,28, MeOH].

Схема 48



Получение (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (48d)

Стадия 1: Получение (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (48b)

В результате реакции (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (48a) (145 мг, 0,632 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39e) (246 мг, 0,632 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-

2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (156 мг, 0,632 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-60% EtOAc в гексане) получали (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (**48b**) (248 мг, 0,413 ммоль, выход 65,3%) в виде прозрачного маслянистого вещества. МС (ИР+) 601,7 (M+1).

Стадия 2: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**48c**)

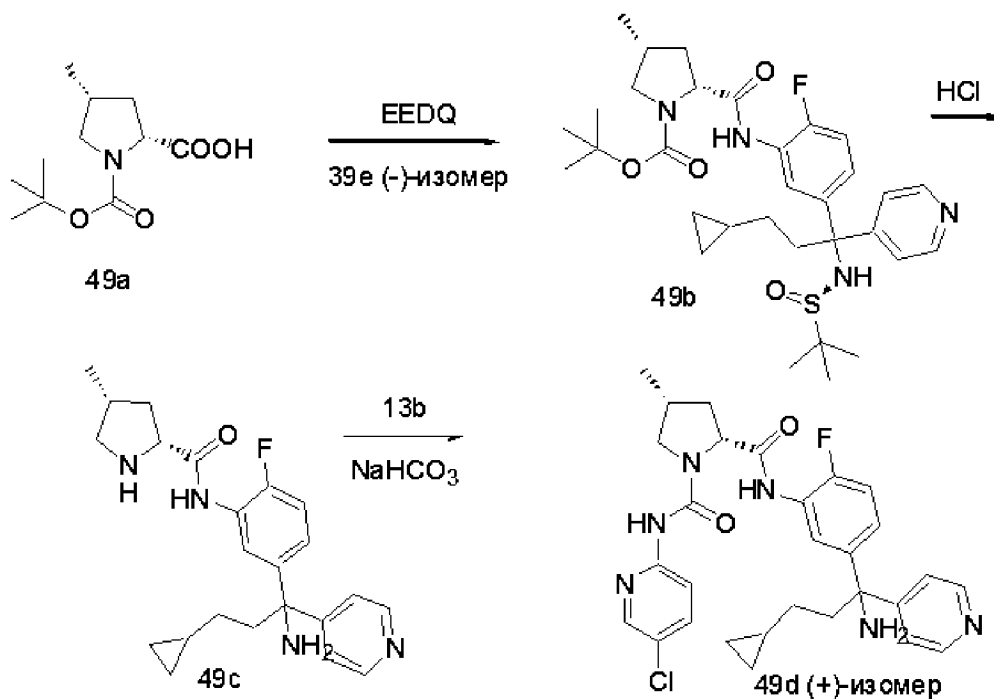
В результате реакции (2R,4S)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**48b**) (246 мг, 0,409 ммоль) в метаноле (10 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (1,365 мл, 4,09 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**48c**) (100 мг, 0,252 ммоль, выход 61,6%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (с, 1H), 8,61-8,44 (м, 3H), 7,43-7,25 (м, 3H), 7,13-6,91 (м, 2H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,31-3,13 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 3H), 2,32-2,17 (м, 2H), 1,96-1,76 (м, 1H), 1,27-0,95 (м, 6H), 0,80-0,71 (м, 1H), 0,71-0,60 (м, 1H), 0,54-0,31 (м, 2H), 0,00 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -132,78; МС (ИР+) 551,5 (M+1).

Стадия 3: Получение (2R,4S)-N₂-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**48d**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**48c**) (95 мг, 0,207 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (46,4 мг, 0,186

ммоль) с использованием карбоната калия (71,6 мг, 0,518 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%) получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**48d**) (68 мг, 0,111 ммоль, выход 53,5%), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль (72 мг, 0,105 ммоль, выход 50,7%) с помощью HCl (3 н в MeOH, 3 мл). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23-10,13 (м, 1H), 9,79 (с, 3H), 9,26 (с, 1H), 9,01-8,88 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,97-7,77 (м, 4H), 7,46-7,19 (м, 7H), 4,95-4,76 (м, 1H), 4,28-4,02 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,32 (тд, $J=15,7, 12,5, 6,1$ Гц, 3H), 1,31-1,00 (м, 2H), 0,69 (м, 1H), 0,48-0,31 (м, 2H), 0,09-0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,88; МС (ИР+) 613,5 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 144,4$ [0,29, MeOH].

Схема 49



Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**49d**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**49b**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**49a**) (90 мг, 0,393 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (153 мг, 0,393 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (97 мг, 0,393 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали неочищенный (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (**49b**) (160 мг, 67,8%), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР+) 601,7 (M+1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**49c**)

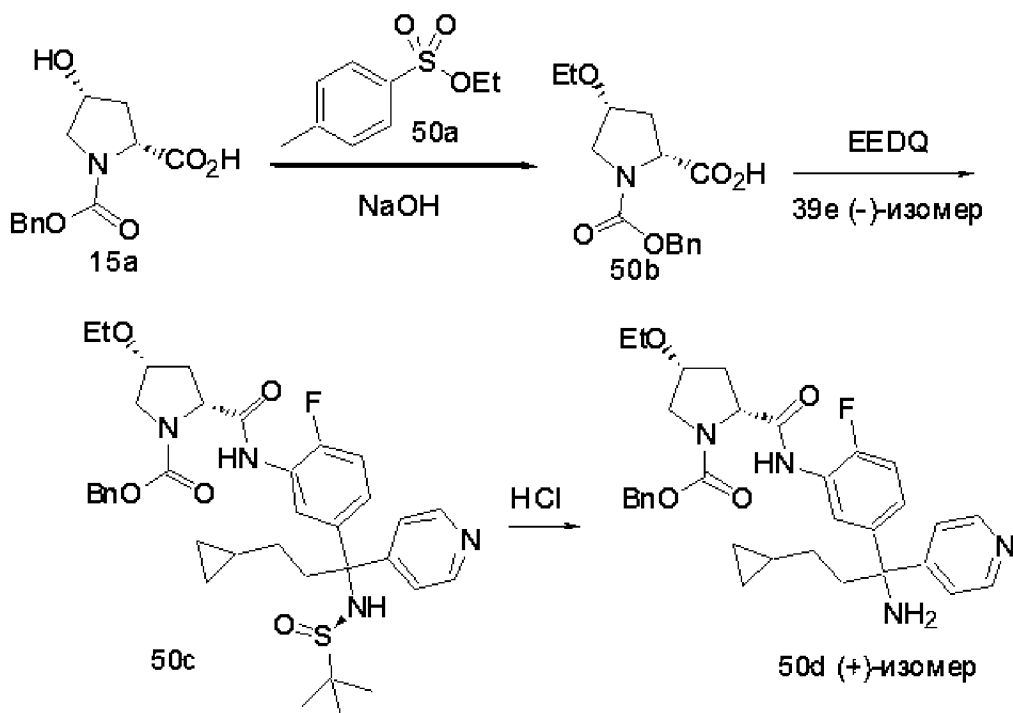
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**49b**) (160 мг, 0,266 ммоль) в метаноле (10 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (0,888 мл, 2,66 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали неочищенный (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**49c**) (66 мг, выход 62,5%), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР+) 419,4 (M+Na).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N²-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N¹-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**49d**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**49c**) (66 мг, 0,166 ммоль) в тетрагидрофуране (10

мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (37,3 мг, 0,150 ммоль) с использованием карбоната калия (57,5 мг, 0,416 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**49d**), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль (12 мг, 0,019 ммоль, выход 11,55%) с помощью HCl (3 н в MeOH, 3 мл); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,99 (с, 1H), 9,38 (с, 3H), 9,14 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 8,28 (дд, $J=2,6, 0,9$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,87-7,68 (м, 2H), 7,51 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=10,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,90-3,74 (м, 1H), 3,10 (т, $J=9,9$ Гц, 1H), 2,67-2,20 (м, 4H), 1,44 (м, 1H), 1,30-1,08 (м, 2H), 1,03 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,68 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -124,26; МС (ИР+) 551,5 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 130,9$ [0,055, MeOH].

Схема 50



Получение (2R, 4R)-бензил-2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**50d**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**50b**)

К раствору (2R, 4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15a**) (1,14 г, 4,30 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор этил-4-метилбензолсульфоната (**50a**) (1,721 г, 8,60 ммоль) в ТГФ (2 мл), затем NaOH (0,688 г, 17,19 ммоль) и воду (5 мл). Полученную смесь нагревали до 55 °С в течение ночи и концентрировали в вакууме досуха. Остаток растворяли в воде (10 мл), промывали дихлорметаном (3×25 мл) и подкисляли до pH 2 с помощью HCl (1,5 н.). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл) и объединяли органические слои, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-20% MeOH в хлороформе) с получением (2R, 4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**50b**) (301 мг, 1,026 ммоль, выход 23,88%) в виде прозрачного маслянистого вещества. МС (ИР+) 316,3 (M+Na).

Стадия 2: Получение (2R, 4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**50c**)

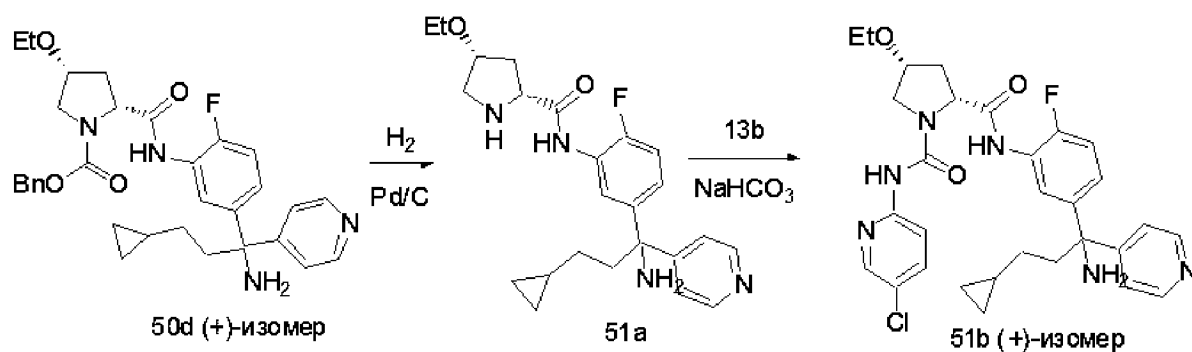
В результате реакции (2R, 4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**50b**) (300 мг, 1,023 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (398 мг, 1,023 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (253 мг, 1,023 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R, 4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат (**50c**) (240 мг, 0,361 ммоль, выход 35,3%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ

9,51 (д, $J=24,2$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,45-7,27 (м, 5H), 7,27-7,07 (м, 5H), 5,52 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=21,2, 3,4$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,67 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,38 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,13 (с, 1H), 1,04-0,94 (м, 3H), 0,83 (м, 2H), 0,62 (с, 1H), 0,34 (с, 2H), -0,08 (с, 2H); МС (ИР+) 665,5 (M+1).

Стадия 3: (2R,4R)-бензил-2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат (**50d**)

В результате реакции (2R,4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**50c**) (50 мг, 0,075 ммоль) в метаноле (5 мл) с использованием 3 н HCl в метаноле (0,15 мл, 0,451 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-бензил-2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат (**50d**) (24 мг, 0,043 ммоль, выход 56,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 9,64-9,53 (м, 6H), 8,82 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,99-7,82 (м, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,29-7,12 (м, 3H), 5,15-4,97 (м, 2H), 4,47 (м, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,39 (к, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,01 (м, 1H), 1,27-1,04 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,69 (м, 1H), 0,39 (м, 2H), 0,08 - -0,00 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -124,55; МС (ИР+) 561,5 (M+1); 559,5 (M-1); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 57,40; Н, 6,47; N, 8,37; найдено: С, 57,37; Н, 6,25; N, 8,32; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 43,6$ [0,165, MeOH].

Схема 51



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**51b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамида (**51a**)

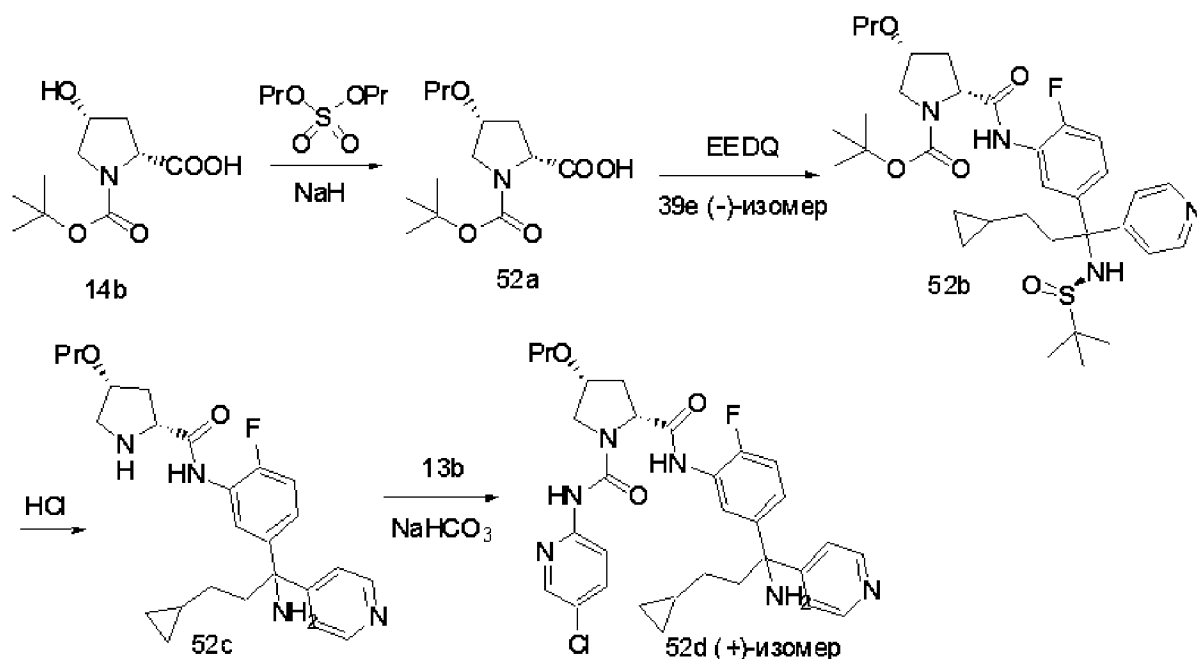
В результате дебензилирования посредством гидрирования (2R,4R)-бензил-2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**50d**) (190 мг, 0,286 ммоль) в метаноле (5 мл), используя 10% палладий на угле (15,21 мг, 0,086 ммоль) в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамид (**51a**) (105 мг, 0,198 ммоль, выход 69,2%), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР+) 531,4 (M+1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**51b**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамида (**51a**) (105 мг, 0,198 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (49,2 мг, 0,198 ммоль) с использованием карбоната калия (68,4 мг, 0,495 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-

ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**51b**), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль (60 мг, 0,092 ммоль, выход 46,4%) с помощью HCl (3 н в MeOH, 3 мл); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,74 (с, 4H), 9,71-9,68 (м, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,97-8,86 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=2,5, 0,9$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 4H), 7,39 (дд, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,26 (ддд, $J=8,7, 4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 4,13 (р, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,79 (дд, $J=10,7, 5,3$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J=10,7, 3,8$ Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 2H), 2,65-2,48 (м, 2H), 2,40 (ддд, $J=14,0, 9,0, 5,1$ Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,34-1,15 (м, 1H), 1,14-1,02 (м, 1H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,76-0,59 (м, 1H), 0,45-0,31 (м, 2H), 0,07-0,00 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -124,72; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 7,209$ [0,54, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 50,22; H, 5,62; Cl, 19,77; N, 11,71; найдено: C, 50,55; H, 5,63; Cl, 19,51; N, 11,49.

Схема 52



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-пропокси-пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**52d**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пропоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**52a**)

В результате алкилирования (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (30,5 г, 132 ммоль) диизопропилсульфатом (33,4 мл, 203 ммоль) с использованием NaN (60% дисперсия в масле) (32,5 г, 813 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на схеме 15, стадии 1, получали (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пропоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**52a**) (23 г, 84 ммоль, выход 63,7%) в виде прозрачного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (с, 1H), 4,23-4,04 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 1H), 3,62-3,44 (м, 1H), 3,37-3,22 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,43-2,21 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,56-1,23 (м, 11H), 0,82 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); МС (ИР-) 272,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-пропоксипирролидин-1-карбоксилата (**52b**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пропоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**52a**) (20 г, 73,0 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (26,5 г, 68,1 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (18,09 г, 73,2 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-пропоксипирролидин-1-карбоксилат (**52b**) (43 г, 66,7 ммоль, выход 98%), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР+) 667,7 (M+Na).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**52c**)

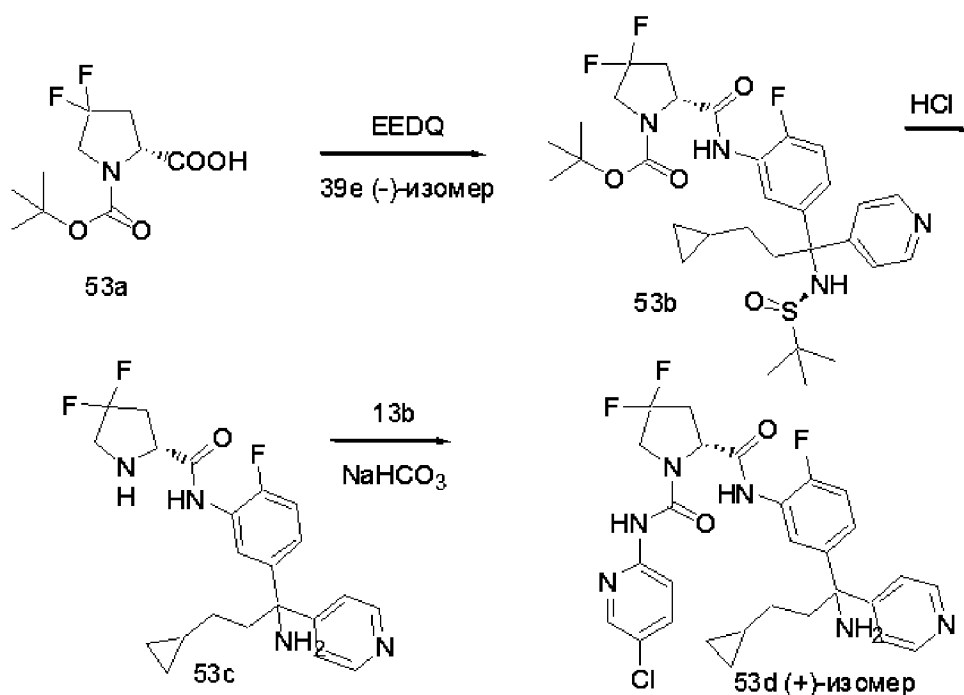
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-пропоксипирролидин-1-карбоксилата (**52b**) (43 г, 66,7 ммоль) в метаноле (600 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (133 мл, 533 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**52c**) (24,5 г, 55,6 ммоль, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР⁺) 441,6 (M+1).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N₂-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-пропоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**52d**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**52c**) (24,5 г, 55,6 ммоль) в тетрагидрофуране (550 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (12,45 г, 50,1 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (28,0 г, 334 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью этилацетата/MeOH (9:1) в гексане, 0-50%), затем с помощью обращенно-фазовой колонки (элюируя смесью метанола в воде, 0-100%) получали (2R,4R)-N₂-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-пропоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**52d**) в виде свободного основания, которое превращали в HCl соль с помощью 3 н HCl в MeOH (30 мл) с получением соединения **52d** (13,2 г, выход 39,5%), гидрохлоридной соли, в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (с, 2H), 9,73 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,97 (д, J=6,6 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,05-7,91 (м, 3H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,46-7,22 (м, 2H), 4,68-4,57 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,81 (дд, J=10,6, 5,4 Гц, 1H), 3,64 (дд,

$J=10,5, 3,5$ Гц, 1H), 3,32 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,49-2,33 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,41 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,30-1,02 (м, 2H), 0,77 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,76-0,60 (м, 1H), 0,43-0,30 (м, 2H), 0,09 - -0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -124,57; МС (ИР+) 595,6 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 87,31$ [0,52, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 51,56; Н, 6,14; Cl, 14,73; N, 11,64; найдено: С, 51,25; Н, 5,82; Cl, 14,94; N, 11,53.

Схема 53



Получение (R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксамида (53d)

Стадия 1: Получение (R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (53b)

В результате реакции (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты (53a) (225 мг, 0,896 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39e) (349 мг, 0,896 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (221 мг, 0,896 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (R)-трет-бутил-2-(5-(3-

циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат (**53b**), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР+) 623,6 (M+1).

Стадия 2: Получение (R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида (**53c**)

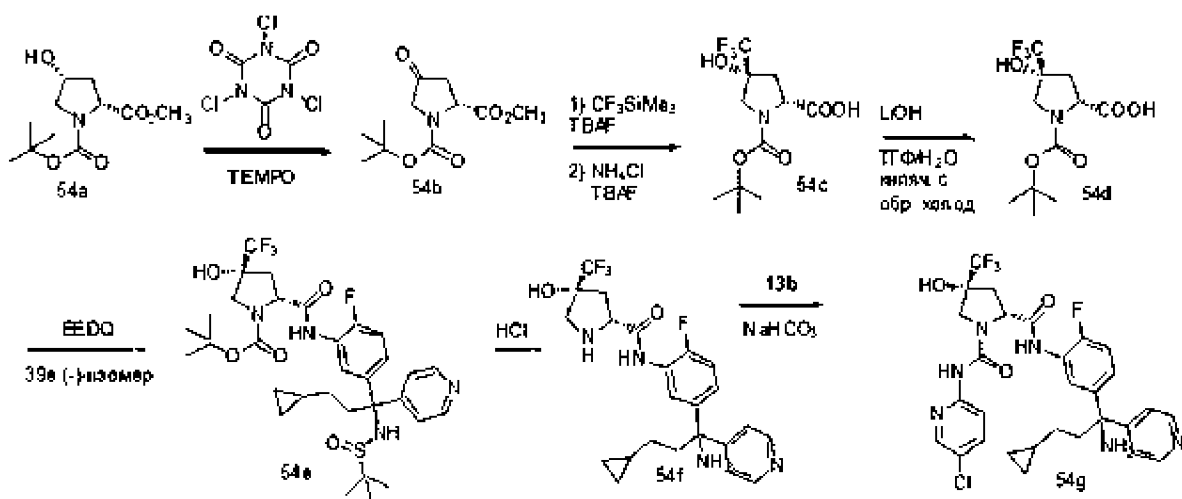
В результате реакции (R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (**53b**) (243 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (10 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (1,301 мл, 3,9 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид (**53c**), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР+) 441,4 (M+Na).

Стадия 3: Получение (R)-N₂-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксамида (**53d**)

В результате реакции (R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида (**53c**) (90 мг, 0,215 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (48,1 мг, 0,194 ммоль) с использованием карбоната калия (74,3 мг, 0,538 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%) получали (R)-N₂-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксамид (**53d**), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль с помощью HCl (3 н в MeOH, 3 мл) с получением соединения **53d** (16 мг, 0,025 ммоль, выход 11,52%), гидрохлоридной соли, в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24-10,15 (м, 1H), 9,61 (с, 3H), 9,51 (с, 1H), 8,84 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,32 (дд, $J=2,1, 1,3$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=1,7, 1,1$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,40 (дд, $J=10,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,22 (к, $J=5,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J=9,0, 5,1$ Гц, 1H), 4,11 (дк, $J=26,3, 12,5$ Гц, 2H), 3,05-2,78 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 1H), 1,14 (м, 2H), 0,81-0,55 (м, 1H), 0,47-0,31 (м, 2H), 0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -97,03, -123,95; МС (ИР+) 573,4 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 72,3$ [0,155, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 44,55; Н, 4,81; N, 11,13; найдено: С, 44,49; Н, 4,92; N, 11,07

Схема 54



Получение (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (54g)

Стадия 1: Получение (R)-1-трет-бутил-2-метил-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (54b)

В результате окисления (2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (54a) (9,5 г, 38,7 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) с применением трихлоризоциануровой кислоты (9,45 г, 40,7 ммоль) и TEMPO (0,303 г, 1,937 ммоль) в соответствии со способом, описанным на стадии 1 схемы 29, получали (R)-1-трет-бутил-2-метил-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (54b) (9,197 г, выход 98%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,70-4,56 (м,

1H), 3,91-3,75 (м, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,67-2,50 (м, 1H), 1,39 (2с, 9H, ротaмеры).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**54c**)

К раствору (R)-1-трет-бутил-2-метил-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**54b**) (3,5 г, 14,39 ммоль) в ТГФ (100 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли триметил(трифторметил)силан (2,189 г, 15,40 ммоль), ТВАФ (0,113 г, 0,432 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (75 мл), перемешивали в течение 20 минут, добавляли тетрабутиламмония фторид (6,02 г, 23,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-40% смесью этилацетата в гексанах) с получением (2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (**54c**) (2,818 г, 9,0 ммоль, выход 62,5%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 6,59 (с, 1H), 4,70-4,38 (м, 1H), 3,76-3,61 (м, 3H, ротaмеры), 3,63-3,47 (м, 2H), 2,66-2,53 (м, 1H), 2,11 (дд, J=13,2, 5,4 Гц, 1H), 1,47-1,27 (м, 9H, ротaмеры); МС (ИР+) 336,3 (M+Na).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**54d**)

К раствору (2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (**54c**) (850 мг, 2,71 ммоль) в ТГФ/H₂O (1:1, 20 мл) добавляли гидроксид лития (325 мг, 13,57 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**54d**) (842 мг, 2,81 ммоль, выход 104%),

которую использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИР-), 298,3 (М-1).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (**54e**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**54d**) (842 мг, 2,82 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (850 мг, 2,71 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (695 мг, 2,82 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (**54e**) (420 мг, выход 23,08%); МС (Э+), 693,4 (М+23).

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (**54f**)

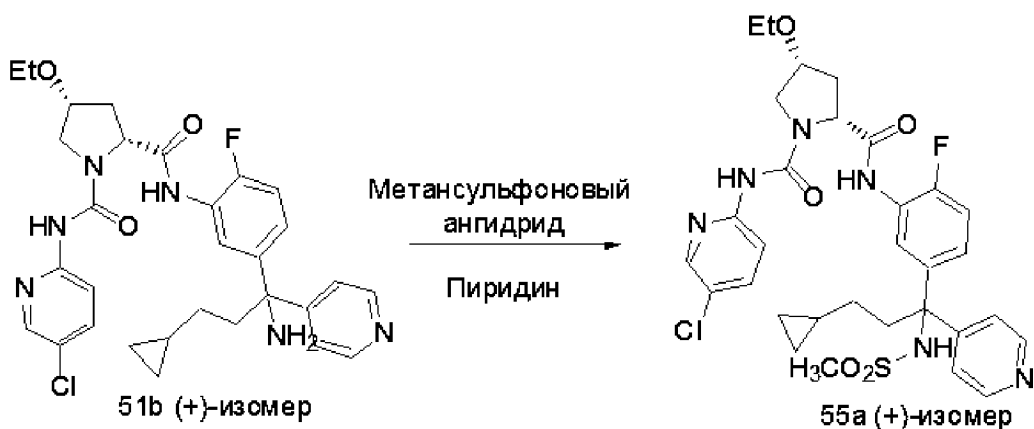
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (**54e**) (420 мг, 0,626 ммоль) в этаноле (20 мл) с использованием 4 н HCl в диоксане (1,565 мл, 6,26 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (**54f**) (113 мг, выход 38,7%). МС (Э+), 467,4 (М+1).

Стадия 6: Получение (2R,4R)-N²-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N¹-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**54g**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-

(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамида (**54f**) (113 мг, 242 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (60,2 мг, 242 ммоль) с использованием карбоната калия (100 мг, 727 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-50%), с последующей обращенно-фазовой колоночной хроматографией (колонка C-18, элюируя 0-100% MeOH в воде) получали (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**54g**) в виде свободного основания, которое превращали в HCl соль с помощью HCl (3 н в MeOH, 2 мл) с получением соединения **54g**, гидрохлоридной соли (42 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,00 (с, 1H), 9,69 (с, 3H), 9,46 (с, 1H), 9,00-8,79 (м, 2H), 8,31 (дд, $J=2,4, 1,0$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=7,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,92-7,74 (м, 4H), 7,39 (дд, $J=10,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,29-7,04 (м, 2H), 4,84 (дд, $J=9,1, 4,6$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,77 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,23 (м, 1H), 1,08 (м, 1H), 0,67 (м, 1H), 0,36 (м, 2H), 0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -75,03, -80,20, -124,32. МС (ИР+): 521,3 (M+1); 519,3 (M-1).

Схема 55



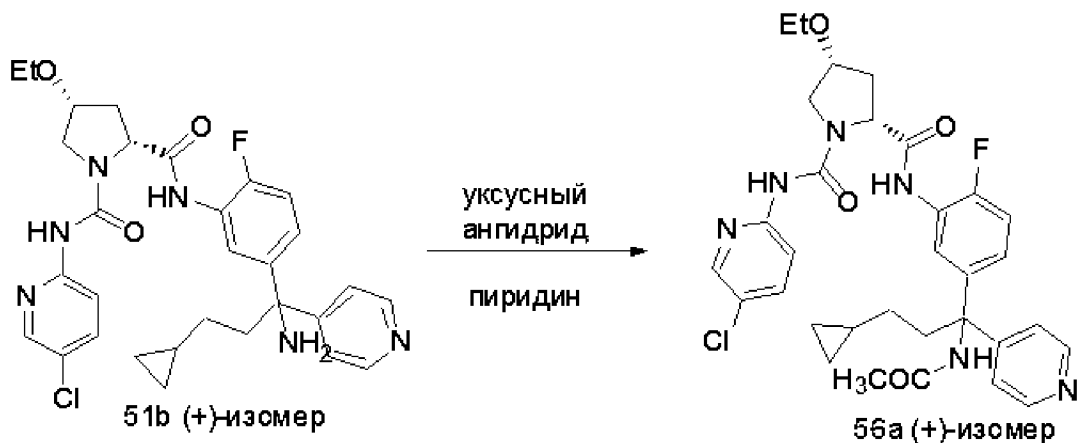
Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**55a**)

К раствору (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**51b**) (240 мг, 0,413 ммоль) при 0 °С в дихлорметане (10 мл) добавляли пиридин (163 мг, 2,065 ммоль), метансульфоновый ангидрид (144 мг, 0,826 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество пиридина (98 мг, 1,239 ммоль) и метансульфонового ангидрида (71,9 мг, 0,413 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-40% СМА 80 в CHCl₃) с получением (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**55a**) (158 мг, 0,240 ммоль, выход 58,0%), свободного основания, в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,51 (д, J=6,1 Гц, 2H), 8,29 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,92-7,78 (м, 4H), 7,30-7,18 (м, 3H), 7,14-7,03 (м, 1H), 4,59 (дд, J=9,0, 3,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (дд, J=10,8, 5,1 Гц, 1H), 3,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,40 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,34-1,20 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,91-0,78 (м, 2H), 0,63-0,44 (м, 1H), 0,37-0,21 (м, 2H), -0,09 - -0,14 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -126,31; МС (ИР+): 659,3 (M+1).

Свободное основание (132 мг, 0,20 ммоль) превращали в гидрохлоридную соль в MeOH (10 мл) с помощью HCl (3 н в MeOH) (0,03 мл, 1,001 ммоль) с получением (136 мг, 0,196 ммоль, выход 98%) гидрохлоридной соли соединения **55a** в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (с, 1H), 8,87 (д, J=6,6 Гц, 2H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, J=6,5 Гц, 3H), 7,93-7,79 (м, 2H), 7,34-7,21 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 1H), 4,61 (дд, J=8,9, 3,9 Гц, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 2H), 3,66 (дд, J=10,7, 3,2 Гц, 2H), 3,41 (к, J=7,0 Гц,

2H), 2,77-2,62 (м, 1H), 2,46-2,29 (м, 5H), 2,16-1,99 (м, 1H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 4H), 0,88-0,69 (м, 1H), 0,64-0,50 (м, 1H), 0,32 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), -0,01 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -125,42; МС (ИР+): 659,3 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}= (+) 76,47$ [0,17, MeOH].

Схема 56

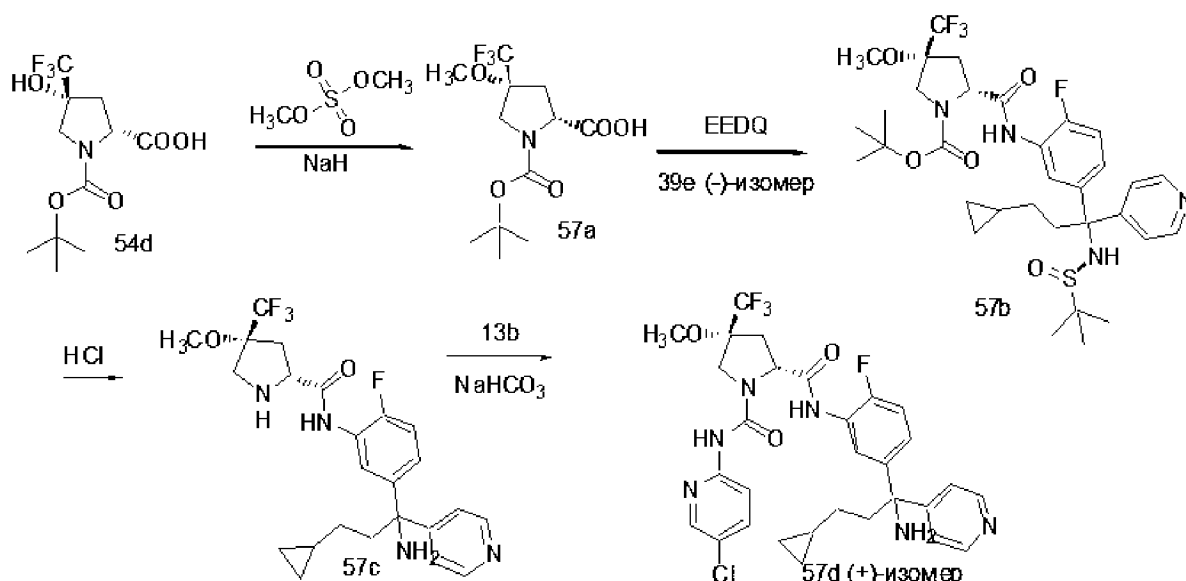


Получение (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**56a**)

В результате реакции (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**51b**) (200 мг, 0,344 ммоль) при 0 °С в дихлорметане с использованием пиридина и уксусного ангидрида, как описано на схеме 55, получали (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**56a**) (156 мг, выход 72,7%), свободное основание, в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,47-8,40 (м, 2H), 8,32-8,24 (м, 2H), 7,94-7,82 (м, 2H), 7,80 (дд, $J=9,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,20-7,06 (м, 2H), 4,58 (дд, $J=9,0$, 3,9 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,49-3,30 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,30-1,20 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,91-0,78 (м, 1H), 0,70-0,52 (м, 1H), 0,38-0,27 (м, 2H), -0,04 - -0,18 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -

127,98; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 70,59$ [0,255, MeOH]. Свободное основание превращали в гидрохлоридную соль в метаноле (10 мл) с помощью HCl (3 н в MeOH) (2,5 мл, 82 ммоль) с получением гидрохлоридной соли соединения **56a** (148 мг, 0,224 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,58 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,83-8,69 (м, 3H), 8,30 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,92-7,79 (м, 2H), 7,33-7,17 (м, 2H), 4,60 (дд, $J=9,0$, 4,3 Гц, 1H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=10,7$, 3,2 Гц, 1H), 3,42 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,45-2,31 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,03 (т, $J=7,0$ Гц, 5H), 0,71-0,57 (м, 1H), 0,40-0,30 (м, 2H), -0,03 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,67; МС (ИР+): 623,3 (M+1); (ИР-) 621,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 70,59$ [0,255, MeOH].

Схема 57



Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**57d**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**57a**)

В результате алкилирования (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**54d**) (2,26 г, 7,55 ммоль) в ТГФ (50 мл) диметилсульфатом (1,905 г, 15,10 ммоль) с использованием гидрида

натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,812 г, 45,3 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на схеме 15, стадии 1, получали (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**57a**) (1,6 г, 5,11 ммоль, выход 67,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,84 (с, 1H), 4,35 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,73-3,53 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,71-2,51 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,39 (2с, 9H, ротамеры).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (**57b**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**57a**) (400 мг, 1,277 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (497 мг, 1,277 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (316 мг, 1,277 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (**57b**) (640 мг, 0,935 ммоль, выход 73,2%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамида (**57c**)

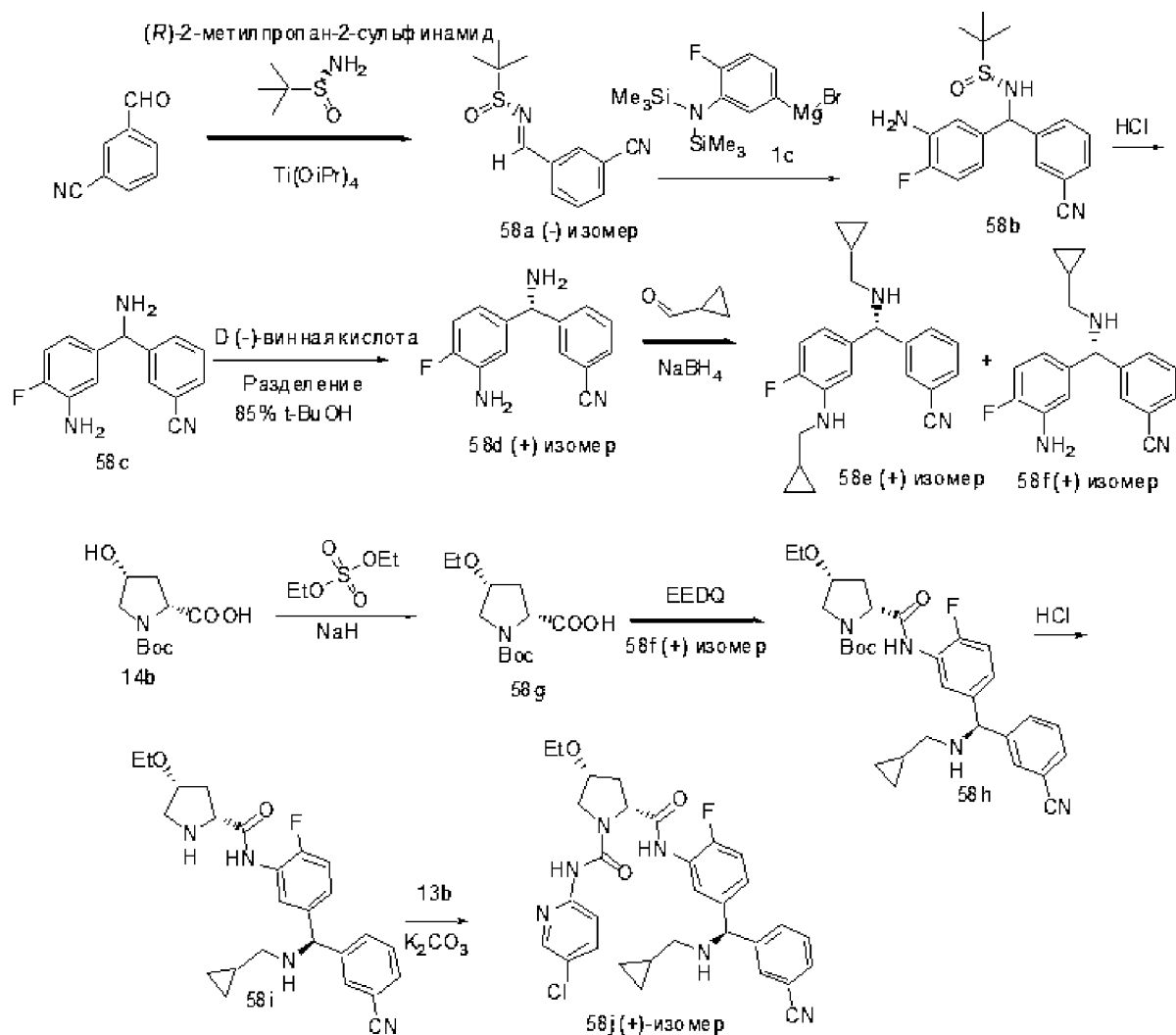
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (**57b**) (640 мг, 0,935 ммоль) в этаноле (200 мл) с использованием 3 н HCl в метаноле (16 мл) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-

(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (**57c**) (340 мг, 0,708 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,92 (с, 1H), 8,47-8,38 (м, 2H), 8,20-8,11 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 3,93 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,70-3,56 (м, 1H), 3,24 (с, 4H), 3,23-3,09 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 4H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,69-0,57 (м, 1H), 0,39-0,30 (м, 2H), -0,01 - -0,12 (м, 2H).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**57d**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (**57c**) (340 мг, 0,708 ммоль) в смеси тетрагидрофурана/воды (60 мл, 5:1) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (167 мг, 0,672 ммоль) с использованием карбоната калия (489 мг, 3,54 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-25%) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метокси-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (**57d**) (35 мг, 0,055 ммоль, выход 8,85%) в виде свободного основания, которое превращали в гидрохлоридную соль в MeOH (10 мл) с помощью HCl (3 н в MeOH) (0,367 мл, 1,102 ммоль) с получением гидрохлоридной соли соединения **57d** (34 мг, выход 87%) в виде твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,00 (с, 1H), 9,67 (с, 3H), 9,45 (с, 1H), 8,84 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,37-8,21 (м, 1H), 7,92-7,79 (м, 3H), 7,71 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,34-7,23 (м, 1H), 4,85 (дд, $J=9,2, 3,8$ Гц, 1H), 4,02 (к, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,75-2,55 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,47-2,30 (м, 1H), 1,30-0,99 (м, 2H), 0,68 (м, 1H), 0,43-0,29 (м, 2H), 0,10 - -0,05 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -75,82, -123,56; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 56,0$ [0,05, MeOH].

Схема 58



Получение (2R, 4R) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N2- (5- ((+) - (3-цианофенил) (циклопропилметиламино) метил) -2-фторфенил) -4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (58j)

Стадия 1: Получение (-) -N- (3-цианобензилиден) -2-метилпропан-2-сульфинамида (58a)

К перемешанному раствору 3-формилбензонитрила (45,4 г, 347 ммоль) в тетрагидрофуране (460 мл) добавляли (R)-2,4,6-триизопропилбензолсульфинамид (35 г, 289 ммоль), тетраизопропоксититан (173 мл, 578 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 часов. Выделение продукта проводили так, как описано на стадии 1 схемы 1, с получением после колоночной хроматографии (силикагель, 1,5 кг, элюируя 20% этилацетата в гексане) (-) -N- (3-цианобензилиден) -2-метилпропан-2-сульфинамида (58a) (37,4 г, 160 ммоль, выход 55,3%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63

(с, 1H), 8,42 (дд, $J=1,9$, 1,3 Гц, 1H), 8,28 (дт, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 8,07 (дт, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,21 (с, 9H); МС (ИР+) 257,2 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 83,21$ [2,55, CHCl₃].

Стадия 2: Получение (R)-N-((3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**58b**)

Соединение **58b** получали из (-)-N-(3-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**58a**) (72 г, 307 ммоль) и 3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил магнийбромида (**1c**) (430 мл, 430 ммоль), как описано на стадии 4 схемы 1, с получением (R)-N-((3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**58b**) (47,32 г, 137 ммоль, выход 44,6%) в виде густого желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Получение 3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58c**)

К перемешанному раствору (R)-N-((3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**58b**) (238,82 г, 691 ммоль, соотношение диастереоизомеров 55/45) в МТВЭ (1200 мл) добавляли хлороводород в 1,4-диоксане (363 мл, 1452 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Добавляли дополнительное количество хлороводорода в диоксане (346 мл, 1383 ммоль) и перемешивали до полного исчезновения исходного вещества (24 часа). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали МТВЭ (2×250 мл), сушили на воздухе с получением 3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58c**) в виде HCl соли (немного гигроскопичной); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39-9,10 (м, 3H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45-7,34 (м, 3H), 7,26 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 5,58 (д, $J=5,5$ Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -129,75; МС (ИР-) 240,2 (M-1). Полученное выше твердое вещество растворяли в воде (500 мл), подщелачивали добавлением NaOH (3 н., 922 мл, 2765 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

рацемического 3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58c**) (194 г, 804 ммоль, выход 116%), свободного основания, в виде коричневого маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38-7,35 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=9,0$, 2,2 Гц, 1H), 6,55 (ддд, $J=8,3$, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 2,13 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -138,23.

Стадия 4: Получение (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58d**)

К раствору рацемического 3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58c**) (соотношение двух диастереомеров 55/45, 141,38 г, 586 ммоль) в 85% *трет*-бутаноле (5600 мл, полученному из *трет*-бутанола и воды) добавляли D(-)-винную кислоту (88 г, 586 ммоль) и нагревали до 80 °С. Прозрачный раствор оставляли остывать до 29,8 °С (8 часов). В этот момент полученные кристаллы собирали фильтрацией, промывали 200 мл 85% *трет*-бутанола, сушили в вакууме с получением (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58d**) (36,4 г, 93 ммоль, общий выход 15,87%) в виде 2,3-дигидроксиянтарной соли; МС (ИР+) 225,2 (M+1); хиральная чистота по ВЭЖХ э.и. 96,077%. (+)-3-(Амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрил (**58d**), 2,3-дигидроксиянтарную соль (18 г, 46,0 ммоль), в 85% *трет*-бутаноле (388 мл) нагревали до 80 °С (внутренняя температура) до однородности. Смесь оставляли достигать комнатной температуры и собирали образовавшиеся белые кристаллы фильтрацией, и сушили на воздухе с получением чистого (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58d**) (16,7 г, 42,7 ммоль, выход 93%), 2,3-дигидроксиянтарной соли, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (дт, $J=7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=8,7$, 2,3 Гц, 1H), 6,59 (ддд, $J=8,4$, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,02 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -135,95; МС (ИР-) 240,2 (M-1); хиральная чистота по ВЭЖХ >99,99%; оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}(+) 0,59$ [1,025, MeOH].

Стадия 5: Получение (+)-3-((циклопропилметиламино)(3-(циклопропилметиламино)-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58e**) и (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**58f**)

К перемешанному раствору (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58d**) (8,321 г, 34,5 ммоль, который превращали в свободное основание с помощью водного раствора NaOH и экстрагировали этилацетатом) в MeOH (20 мл) добавляли циклопропанкарбоксальдегид (3,25 мл, 43,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. К нему добавляли боргидрид натрия (2,61 г, 69,0 ммоль) и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола и растворяли остаток в этилацетате (200 мл), промывали водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 120 г, элюируя смесью этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением (+)-3-((циклопропилметиламино)(3-(циклопропилметиламино)-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**58e**) (1,087 г, 3,11 ммоль, выход 9,02%) в виде бесцветного сиропообразного вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,88 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=11,9, 8,2 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,57 (ддд, J=8,2, 4,5, 2,0 Гц, 1H), 5,34 (тд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 4,81 (д, J=4,2 Гц, 1H), 2,96 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 1,03 (м, 1H), 0,98-0,84 (м, 1H), 0,40 (м, 4H), 0,26-0,17 (м, 2H), 0,05 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,04; МС (ИР-) 348,4 (M-1); оптическое вращение: [α]_D=(+) 17,96 [0,245, MeOH], затем (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**58f**) (7,891 г, 26,7 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного сиропообразного вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,84 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,56 (ддд, J=8,3, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,76 (д,

$J=2,8$ Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 0,91 (м, 1H), 0,42-0,34 (м, 2H), 0,09-0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 137,18; МС (ИР+) 296,3 (M+1), (ИР-) 294,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (+) 22,05$ [0,88, CHCl_3].

Стадия 6: Получение (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**58g**)

В результате алкилирования (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (26 г, 112 ммоль) в ТГФ (600 мл) диэтилсульфатом (34,7 г, 225 ммоль) с использованием гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 27,0 г, 675 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на схеме 15, стадии 1, получали (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**58g**) (21,98 г, 85 ммоль, выход 75%) в виде белого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,61-3,47 (м, 1H), 3,47-3,27 (м, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,44-2,21 (м, 1H), 2,02-1,85 (м, 2H), 1,39, 1,34 (2с, 9H, ротамеры), 1,14-0,93 (м, 3H); МС (ИР+) 282,3 (M+Na); 258,3 (M-1)

Стадия 7: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**58h**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**58g**) (676 мг, 2,61 ммоль), (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**58f**) (770 мг, 2,61 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (645 мг, 2,61 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилат (**58h**) (1,21 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 8: Получение (2R,4R)-N-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамида (**58i**)

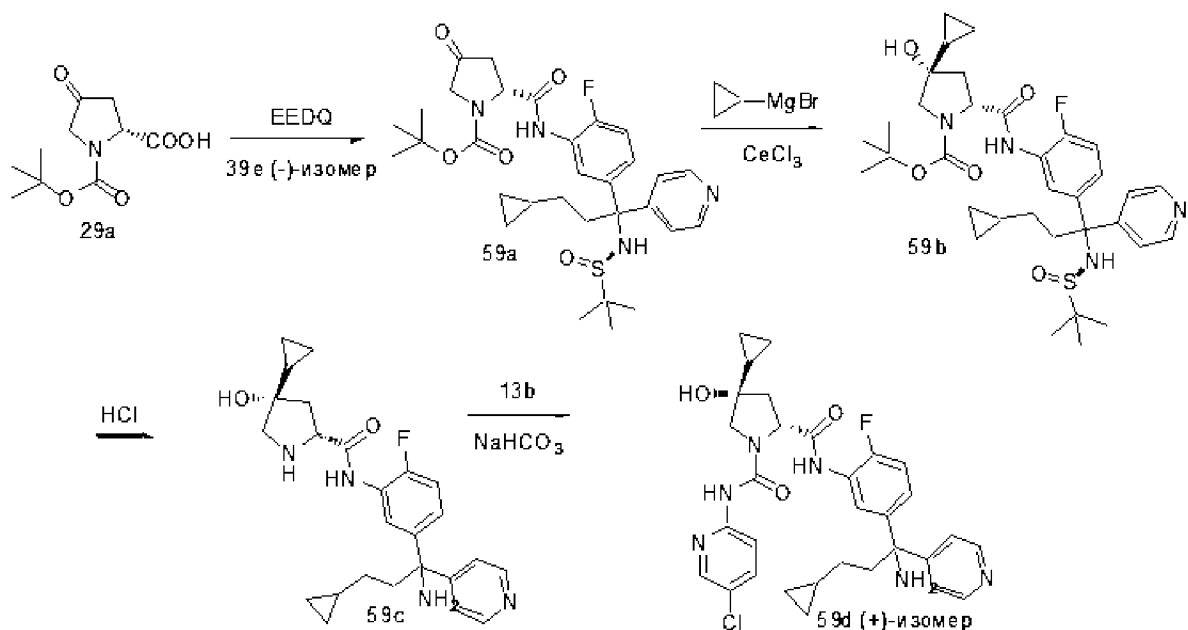
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-этоксипирролидин-1-карбоксилата (**58h**) (590 мг, 1,099 ммоль) в метаноле (20 мл) с использованием 3 н HCl в метаноле (1,832 мл, 5,50 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамид (**58i**) (220 мг, выход 45,8%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34-8,21 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 2H), 4,90 (с, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,73 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,29 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,02 (дд, J=10,5, 4,0 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=11,0, 2,0 Гц, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,13-2,01 (м, 3H), 0,88 (м, 4H), 0,43-0,28 (м, 2H), 0,12 - -0,00 (м, 2H); МС (Э+) 437,3 (M+1).

Стадия 9: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+) - (3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**58j**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-2-карбоксамида (**58i**) (183 мг, 0,419 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (10 мл, 5:1) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (94 мг, 0,377 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (264 мг, 3,14 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-40%) получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+) - (3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-этоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**58j**) (95 мг, 0,161 ммоль, выход 43,6%), свободное основание, в виде белого твердого

вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 3H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,66 (дт, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,26-7,12 (м, 2H), 4,89 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,58 (дд, $J=9,0, 4,0$ Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,71-3,59 (м, 1H), 3,41 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,04 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,95-0,82 (м, 1H), 0,41-0,32 (м, 2H), 0,07-0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -127,31; МС (ИР+) 591,3 (M+1). Свободное основание соединения **58j** (83 мг, 0.140 ммоль) превращали в гидрохлоридную соль в MeOH (5 мл), используя HCl (3 н в MeOH) (0,234 мл, 0,14 ммоль), с получением гидрохлоридной соли соединения **58j** (80 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,42 (2с, 2H), 9,70 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,30 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 8,18-7,99 (м, 2H), 7,99-7,81 (м, 3H), 7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,71-3,55 (м, 1H), 3,42 (к, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,71 (д, $J=4,1$ Гц, 2H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,28-1,10 (м, 1H), 1,03 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,62-0,50 (м, 2H), 0,36-0,25 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -124,07; МС (ИР+) 591,3 (M+1); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 1,7\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 54,03; Н, 5,51; Cl, 13,89; N, 12,20; найдено: С, 53,71; Н, 5,64; Cl, 13,58; N, 11,88; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 73,14$ [0,175, MeOH].

Схема 59



Получение (2R, 4S) -N2- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -4-циклопропил-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксамида (**59d**)

Стадия 1: Получение (R) -трет-бутил-2- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-оксопирролидин-1-карбоксилата (**59a**)

В результате реакции (R) -1- (трет-бутоксикарбонил) -4-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (**29a**) (1,5 г, 6,54 ммоль), (R) -N- ((-) -1- (3-амино-4-фторфенил) -3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (2,55 г, 6,54 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксифинолин-1(2H)-карбоксилата (1,651 г, 6,54 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (R) -трет-бутил-2- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-оксопирролидин-1-карбоксилат (**59a**) (1,215 г, 2,022 ммоль, выход 30,9%) в виде соединения светло-кремового цвета; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,08 (с, 1H), 8,57-8,45 (м, 2H), 8,05-7,86 (м, 1H), 7,35-7,13 (м, 4H), 5,52 (с, 1H), 5,01-4,78 (м, 1H), 3,88-3,71 (м, 2H), 3,17-2,99 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 1,38 (2с, 9H, ротамеры), 1,29-1,17 (м, 1H), 1,14 (с, 9H), 1,00-0,80 (м, 1H),

0,72-0,56 (м, 1H), 0,42-0,28 (м, 2H), -0,03 - -0,09 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,64, -126,84 (ротамеры)

Стадия 2: Получение (2R,4S)-трет-бутил-4-циклопропил-2-(5-(S)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**59b**)

К суспензии хлорида церия (III) (2,462 г, 9,99 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденной до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, по каплям добавляли циклопропилмагнийбромид (0,5 М раствор в ТГФ, 18,64 мл, 9,32 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор (R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (**59a**) (1 г, 1,665 ммоль) в ТГФ, поддерживая внутреннюю температуру при добавлении ниже $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали для удаления нерастворимого материала. Фильтрат разбавляли водой и отделяли органический слой, промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,4S)-трет-бутил-4-циклопропил-2-(5-(S)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**59b**), который использовали в таком виде на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-циклопропил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**59c**)

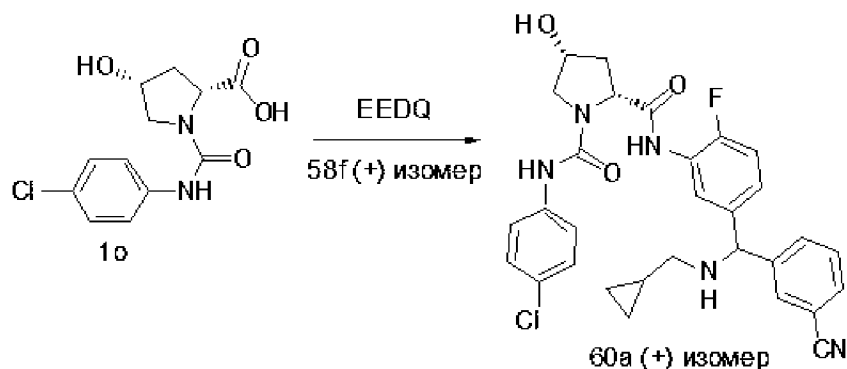
В результате реакции неочищенного (2R,4S)-трет-бутил-4-циклопропил-2-(5-(S)-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**59b**), полученного выше на стадии 2, в метаноле (10 мл) с использованием 3 н HCl в метаноле (15 мл), с последующим

выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-60% смесью СМА-80 в CHCl_3) получали (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-циклопропил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**59c**) (163 мг, выход для двух стадий 22,33%), МС (439,5, М+1).

Стадия 4: Получение (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-циклопропил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**59d**)

В результате реакции (2R,4S)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-циклопропил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**59c**) (160 мг, 0,365 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (10 мл, 5:1) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (82 мг, 0,328 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (184 мг, 2,189 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 9:1 смесью этилацетата/метанола в гексане, 0-50%) получали (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-циклопропил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**59d**) в виде свободного основания, которое превращали в гидрохлоридную соль (3 н HCl в MeOH) с получением соединения **59d** (25 мг, 0,042 ммоль, выход 12,84%), гидрохлоридной соли, в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,94 (с, 1H), 9,83 (с, 2H), 9,31 (с, 1H), 8,96 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,31 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,99-7,88 (м, 2H), 7,88-7,76 (м, 2H), 7,46-7,32 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 3H), 3,63 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,50 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,57 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 1H), 1,15-0,94 (м, 2H), 0,82-0,61 (м, 1H), 0,47-0,20 (м, 5H), 0,13 - -0,02 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -124,96; МС (ИР+): 593,6 (М+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ (+) 102,6 [0,15, MeOH].

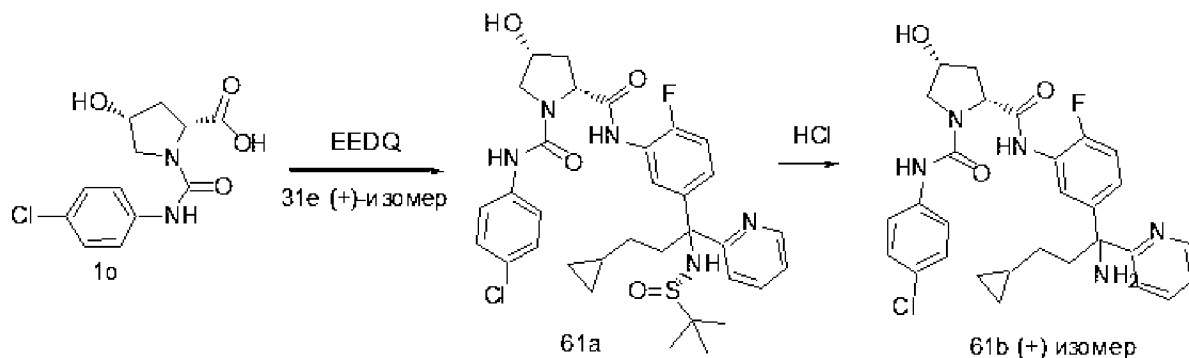
Схема 60



Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((R)-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**60a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,14 г, 0,5 ммоль), (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**58f**) (0,15 г, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,12 г, 0,5 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-((R)-(3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**60a**) (96 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,20 (м, 3H), 5,31 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,27 (с, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,03-0,78 (м, 1H), 0,49-0,29 (м, 2H), 0,10-0,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,01; МС (ИР+) 562,4 (M+1), 584,4 (M+Na), (ИР-) 596,5, 598,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 83,49$ [0,355, MeOH].

Схема 61



Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**61b**)

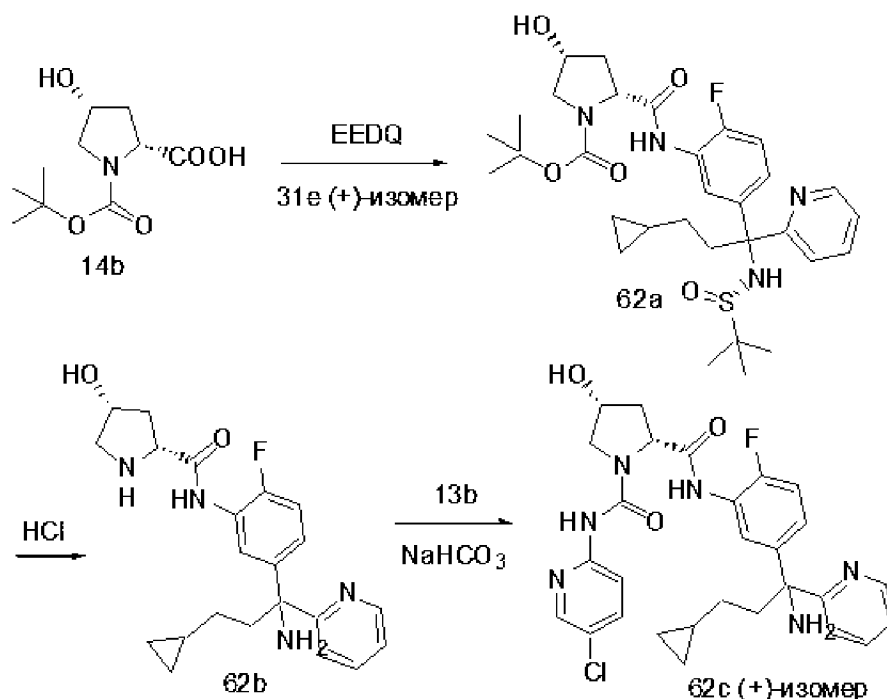
Стадия 1: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**61a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**10**) (0,28 г, 1,0 ммоль), (S)-N-(+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (0,39 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксифинолин-1(2H)-карбоксилата (0,25 г, 1,0 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**61a**) (0,43 г, 65%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (с, 1H), 8,78-8,64 (м, 2H), 8,41-8,27 (м, 1H), 7,99-7,86 (м, 1H), 7,80-7,67 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 3H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,49 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=9,0, 4,6$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,87 (дд, $J=10,1, 5,2$ Гц, 1H), 3,73-3,60 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,62-2,47 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 1H), 1,29 (с, 9H), 1,04 (м, 2H), 0,75 (м, 1H), 0,49 (м, 2H), 0,01 (м, 2H); МС (ИР+) 656,5 (M+1), 678,5 (M+Na).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**61b**)

В результате реакции неочищенного (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**61a**) (0,13 г, 0,2 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,12 мл) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя 0-30% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**61b**) (95 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (с, 1H), 8,55-8,42 (м, 2H), 8,07 (дд, $J=7,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=10,5, 8,7$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=10,1, 5,2$ Гц, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 2,40-2,21 (м, 5H), 1,89 (м, 1H), 1,03 (м, 2H), 0,60 (м, 1H), 0,39-0,27 (м, 2H), -0,03 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,58; МС (ИР+) 552,5 (М+), МС (ИР) 586,4 (М+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+) 91,1$ [0,18, MeOH].

Схема 62



Получение (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-2-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**62c**)

Стадия 1: Получение (2R, 4R) -трет-бутил-2- (5- (3-циклопропил-1- ((S) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-2-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**62a**)

В результате реакции (2R, 4R) -1- (трет-бутоксикарбонил) -4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**14b**) (0,15 г, 0,65 ммоль), (S) -N- ((+) -1- (3-амино-4-фторфенил) -3-циклопропил-1- (пиридин-2-ил) пропил) -2-метилпропан-2-сульфинамида (**31e**) (0,25 г, 0,65 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,175 г, 0,71 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R, 4R) -трет-бутил-2- (5- (3-циклопропил-1- ((S) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-2-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (**62a**) (0,24 г, 61%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71 (с, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 7,97 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 1H), 7,33-6,97 (м, 4H), 6,14 (с, 1H), 5,33-5,15 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 3,55-3,41 (м, 1H), 3,27-3,14 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,44-1,13 (м, 11H), 1,09 (с, 9H), 0,65-0,44 (м, 1H),

0,38-0,23 (м, 2H), -0,13 - -0,27 (м, 2H); МС (ИР+) 603,6 (M+1), МС (ИР-) 601,6 (M-1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**62b**)

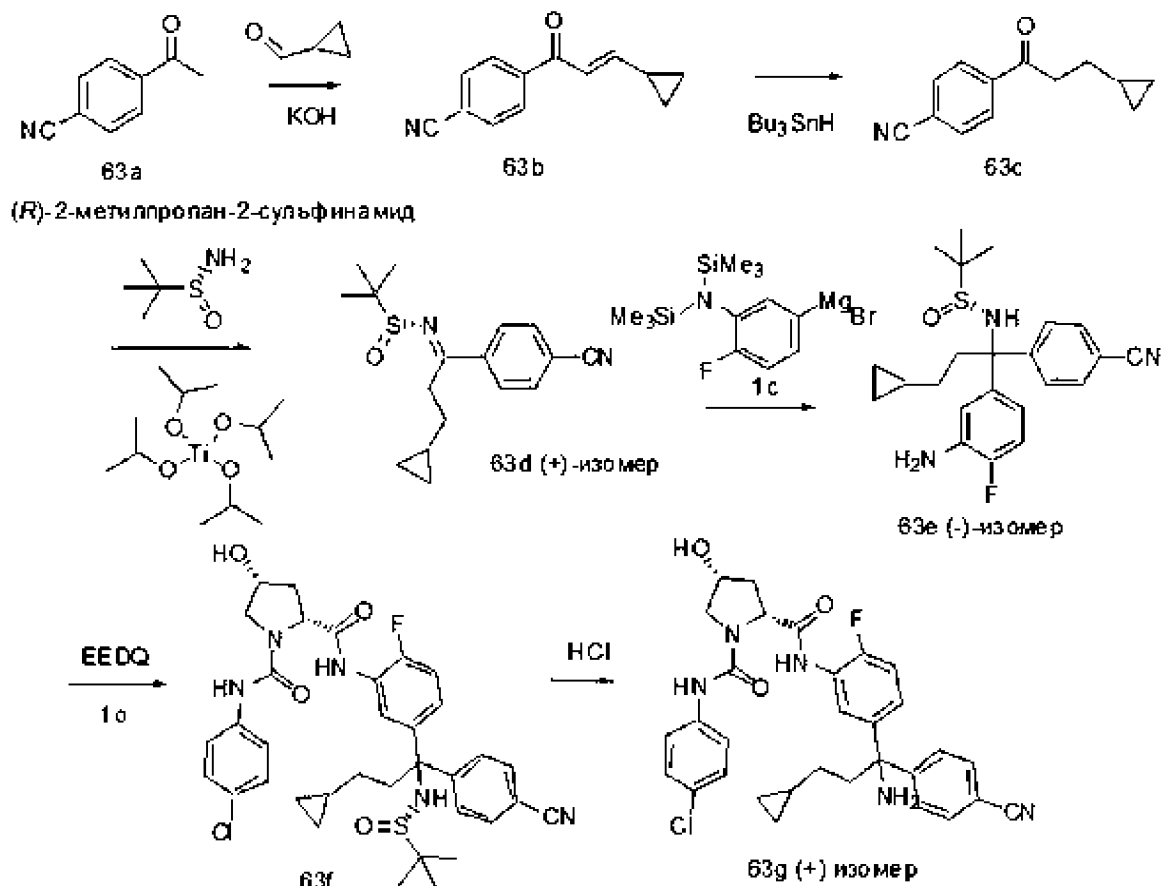
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**62a**) (0,24 г, 0,4 ммоль) в метаноле (5 мл) с использованием концентрированной HCl, с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**62b**) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**62c**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**62b**), полученного выше на стадии 2, в тетрагидрофуране/воде (20 мл/1 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (0,09 г, 0,35 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (0,33 г, 4 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-30%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**62c**) (0,11 г, 50%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,63 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,50-8,43 (м, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,88 (дд, $J=9,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,52 (дт, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,22-7,02 (м, 2H), 5,30 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,60-4,47 (м, 1H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,78-

3,64 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 2,40-2,19 (м, 5H), 1,88 (м, 1H), 1,10-0,92 (м, 2H), 0,70-0,51 (м, 1H), 0,40-0,25 (м, 2H), -0,04 - -0,17 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,34; МС (ИР+) 553,4 (M+1), МС (ИР-) 551,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 74,44$ [0,36, MeOH].

Схема 63



Получение (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (63g)

Стадия 1: Получение (E)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (63b)

К перемешанному раствору 4-ацетилбензонитрила (63a) (5 г, 34,4 ммоль) в этаноле (100 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (4,15 мл, 55,1 ммоль), затем гидроксид калия (2 М водный раствор, 3,44 мл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью HCl до pH 6 и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру бани ниже 35 °C. Полученный остаток очищали

колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 20%) с получением (Е)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**63b**) (512 мг, 2,60 ммоль, выход 7,54%) в виде бесцветной жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12–8,08 (м, 2H), 8,02–7,99 (м, 2H), 7,25 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=15,1, 10,4$ Гц, 1H), 1,80 (дддд, $J=12,4, 10,4, 7,9, 4,5$ Гц, 1H), 1,08–0,99 (м, 2H), 0,79 (тт, $J=4,8, 2,4$ Гц, 2H); МС (ИР-) 196,1 (М-1).

Стадия 2: Получение 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**63c**)

К перемешанному раствору (Е)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**63b**) (1,1 г, 5,58 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли три-н-бутилолова гидрид (1,489 мл, 5,58 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 100%) с получением 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**63c**) (457 мг, 2,294 ммоль, выход 41,1%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08–8,03 (м, 2H), 7,98–7,91 (м, 2H), 3,09 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,77–0,59 (м, 1H), 0,38–0,26 (м, 2H), 0,06 – -0,04 (м, 2H); МС (ИР-) 198,2 (М-1).

Стадия 3: Получение (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63d**)

Соединение (**63d**) получали из 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**63c**) (0,814 г, 4,08 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,45 г, 3,71 ммоль), используя способ, описанный на стадии 3 схемы 31, с получением (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63d**) (720 мг, 2,38 ммоль, выход 64,1%) в виде светло-желтого сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11–7,93 (м, 4H), 3,34 (м, 2H), 1,44 (м, 1H), 1,24 (с, 10H), 0,73 (м, 1H), 0,45–0,29 (м, 2H), 0,03 (м, 2H); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}= (+) 16,55$ [0,29, MeOH].

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63e**)

Соединение (**63e**) получали из (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63d**) (0,5 г, 1,653 ммоль), используя способ, описанный на стадии 4 схемы 31, с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63e**) (538 мг, 1,301 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83-7,66 (м, 2H), 7,61-7,44 (м, 2H), 6,90 (дд, $J=11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (ддд, $J=8,6, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,12 (с, 9H), 1,06 (с, 1H), 0,99-0,80 (м, 1H), 0,64 (с, 1H), 0,36 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,54; МС (ИР+) 414,396 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 83,24$ [0,185, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**63f**)

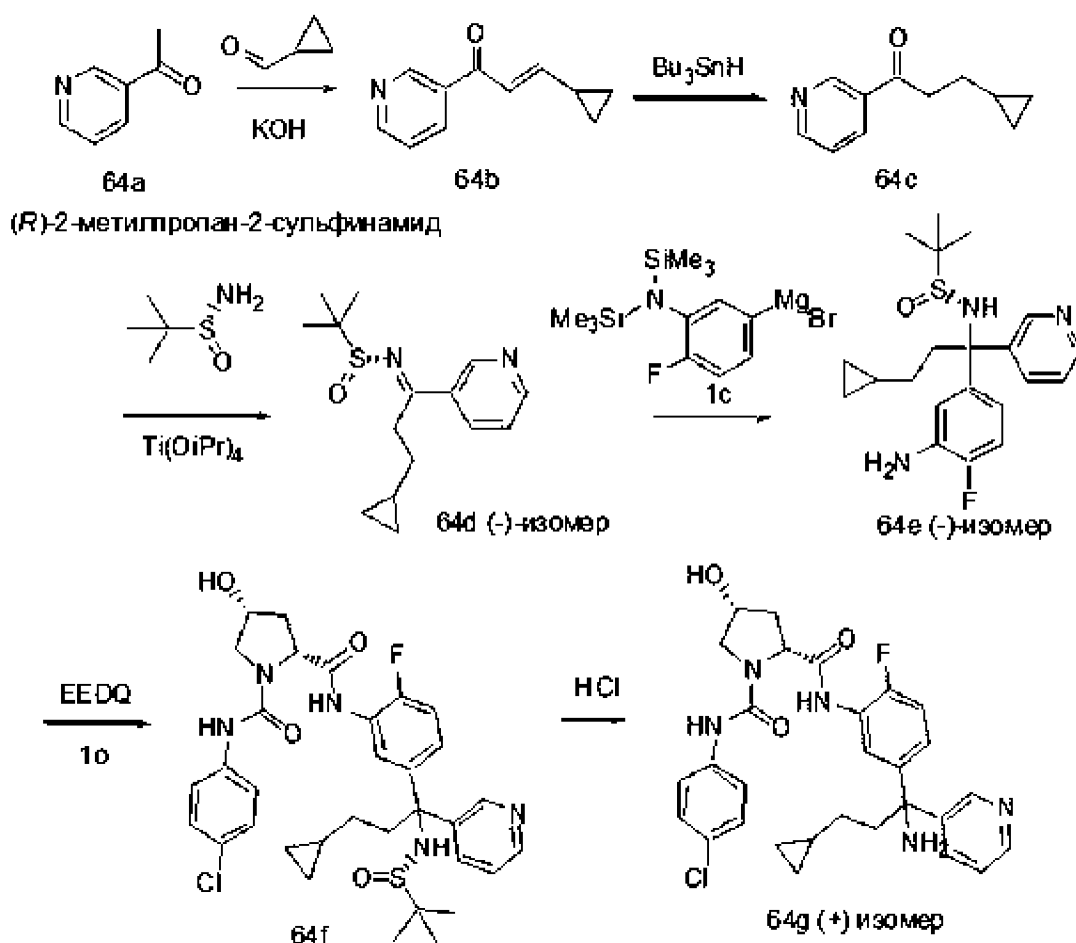
В результате реакции (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,14 г, 0,5 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**63e**) (0,2 г, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,12 г, 0,5 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**63f**) (0,13 г, 38%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,28 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,97 (д,

$J=8,1$ Гц, 2H), 7,80-7,64 (м, 4H), 7,48 (дд, $J=8,9$, 2,3 Гц, 2H), 7,38 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,52 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=9,2$, 4,6 Гц, 1H), 4,54 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,88 (дд, $J=9,9$, 5,2 Гц, 1H), 3,70 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,14-0,98 (м, 2H), 0,83 (м, 1H), 0,54 (м, 2H), 0,17-0,04 (м, 2H); МС (ИР+) 680,5 (M+1), 702,5 (M+Na), МС (ИР-) 678,6 (M-1), 714,5 (M+Cl).

Стадия 6: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**63g**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**63f**) (0,13 г, 0,2 ммоль) в этаноле (5 мл) с использованием концентрированной HCl (0,12 мл) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя 0-30% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**63g**) (70 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,10-7,96 (м, 1H), 7,78-7,67 (м, 2H), 7,61-7,52 (м, 4H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 5,30 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,48 (тд, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,33 (к, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=10,0$, 5,4 Гц, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 2,23 (м, 5H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,13-0,91 (м, 2H), 0,80-0,53 (м, 1H), 0,40-0,27 (м, 2H), -0,04 - -0,13 (м, 2H), ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,19; МС (ИР+) 598,5 (M+Na), (ИР-) 574,4 (M-1), 610,4 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}=+$ 81,7 [0,225, CH₃OH].

Схема 64



Получение (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-3-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (4-хлорфенил) -4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**64g**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил) проп-2-ен-1-она (**64b**)

К перемешанному раствору 3-ацетилпиридина (**64a**) (9,07 мл, 83 ммоль) в метаноле (200 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли циклопропанкарбоксальдегид (9,95 мл, 132 ммоль) и водный раствор гидроксида калия (1 н раствор, 16,51 мл, 16,51 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 н хлористоводородной кислотой и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (300 мл), промывали раствором карбоната натрия, водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 80 г, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 100%) с получением (E)-3-

циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**64b**) (5,99 г, 41,9%); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (тд, $J=2,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,80 (ддд, $J=4,9, 3,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,36-8,27 (м, 1H), 7,57 (ддт, $J=8,0, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=15,1, 10,3$ Гц, 1H), 1,80 (дддд, $J=12,5, 10,4, 7,8, 4,5$ Гц, 1H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,85-0,76 (м, 2H); МС (ИР+) 196,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**64c**)

К перемешанному раствору (Е)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**64b**) (5,93 г, 34,2 ммоль) в бензоле (150 мл) добавляли трибутилстаннан (18,42 мл, 68,5 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Бензол выпаривали, а остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 80 г, элюируя этилацетатом в гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**64c**) (5,29 г, 88%); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (дд, $J=2,3, 0,9$ Гц, 1H), 8,72 (дд, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,24 (ддд, $J=8,0, 2,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (ддд, $J=8,0, 4,9, 0,9$ Гц, 1H), 3,09 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,47 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,70 (дддд, $J=12,0, 8,1, 5,1, 2,2$ Гц, 1H), 0,40-0,21 (м, 2H), 0,06 - -0,05 (м, 2H).

Стадия 3: Получение (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64d**)

Соединение (**64d**) получали из 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**64c**) (3,98 г, 22,69 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 20,63 ммоль), используя способ, описанный на стадии 3 схемы 31, с получением (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64d**) (2,5 г, 8,98 ммоль, выход 43,5%) в виде желтого сиропообразного вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (с, 1H), 8,72 (дд, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 1,47 (к, $J=7,4$ Гц, 2H),

1,24 (с, 9H), 0,82-0,66 (м, 1H), 0,44-0,29 (м, 2H), 0,12-0,01 (м, 2H); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 17,29$ [0,59, MeOH].

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64e**)

К перемешанному раствору (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64d**) (82 г, 295 ммоль) в толуоле (1700 мл) при -20°C по каплям добавляли свежеприготовленный раствор (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магнийбромида (**1c**) (920 мл, 736 ммоль) в течение 120 минут. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и гасили 1 н водным раствором KHSO_4 (1600 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, подщелачивали 2 н раствором NaOH до $\text{pH} \sim 8$ и экстрагировали этилацетатом (1500, 700 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×700 мл), насыщенным соевым раствором (700 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя (9:1) смесью этилацетата/метанола в гексанах, от 0 до 50%) с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64e**) (54,155 г, 139 ммоль, выход 47,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53-8,48 (м, 1H), 8,39 (дд, $J=4,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=8,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,0$, 4,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=11,2$, 8,5 Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,56-6,45 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,67-2,54 (м, 2H), 1,28-1,11 (м, 1H), 1,12 (с, 9H), 0,91 (м, 1H), 0,64 (м, 1H), 0,40-0,30 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO } d_6$) δ -137,67; МС (ИР+) 390,4 (M+1); (ИР-) 388,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 105,71$ [0,28, MeOH].

Стадия 5: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**64f**)

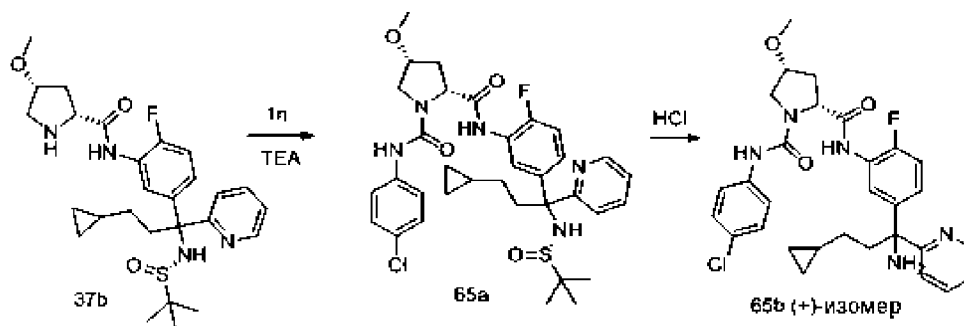
В результате реакции (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**1o**) (0,14 г, 0,5 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**64e**) (0,2 г, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,12 г, 0,5 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**64f**) (0,09 г, 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,97 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,5 Гц, 2H), 8,72 (дд, J=4,5, 2,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,92-7,81 (м, 2H), 7,70-7,56 (м, 3H), 7,54-7,38 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,64 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,82 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,42-2,32 (м, 3H), 2,23 (м, 1H), 1,45 (м, 10H), 1,31-1,10 (м, 1H), 0,96 (с, 1H), 0,65 (с, 2H), 0,33-0,24 (м, 2H); МС (ИР+) 656,5 (M+1), 678,5 (M+Na), МС (ИР-) 654,4 (M-1), 690,5 (M+Cl).

Стадия 6: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**64g**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**64f**) (0,08 г, 0,12 ммоль) в этаноле (4 мл) с использованием концентрированной HCl (0,12 мл), с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя 0-30% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**64g**) (35 мг, выход 50%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,61 (с, 1H), 8,58 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (дд, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,73 (дт, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 3H), 7,18-7,09 (м, 2H), 5,30 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=10,0, 5,3$ Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,38 (м, 3H), 2,23 (м, 1H), 1,03 (м, 2H), 0,64 (м, 1H), 0,41-0,27 (м, 2H), -0,03 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -129,28; МС (ИР+) 552,5 (M+1), 574,5, 576,5 (M+Na), (ИР-) 550,5, 552,4 (M-1), 586,5, 588,5 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}(+) 68,0$ [0,25, CH_3OH].

Схема 65



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**65b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**65a**)

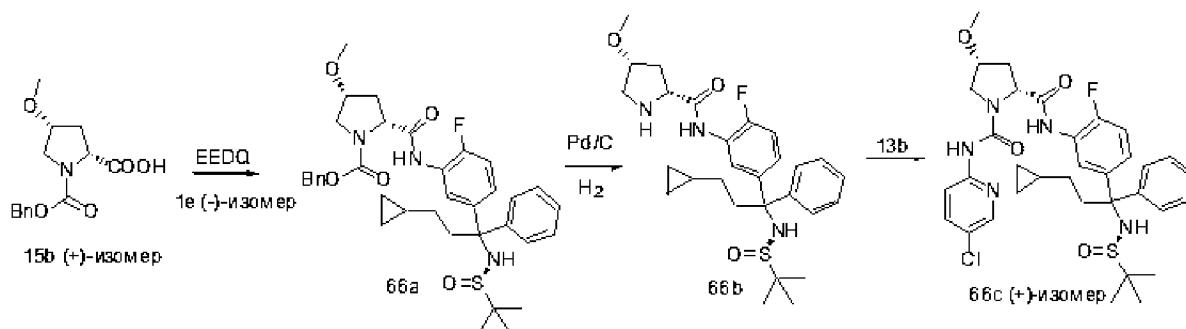
В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**37b**) (0,1 г, 0,19 ммоль), 4-хлорфенилизотиоцианата (0,045 г, 0,3 ммоль) с использованием TEA (80 мкл) в качестве основания, в ТГФ (5 мл), в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**65a**) (0,105 г, 80%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,48 (с,

1H), 8,57-8,47 (м, 2H), 8,04-7,94 (м, 1H), 7,73 (тд, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,27 (дд, $J=10,5$, 7,5 Гц, 3H), 7,23-7,05 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,53 (дд, $J=9,2$, 3,9 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,78-3,55 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,42-2,24 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,09 (с, 9H), 0,91-0,65 (м, 2H), 0,62-0,47 (м, 1H), 0,29 (м, 2H), -0,16 - -0,21 (м, 2H); МС (ИР+) 670,5 (M+1), 692,5 (M+Na), МС (ИР-) 668,5 (M-1), 704,5 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**65b**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**65a**) (0,1 г, 0,43 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением концентрированной HCl (0,12 мл), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**65b**) (65 мг, выход 65%), гидрохлоридную соль, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,65 (с, 1H), 8,90 (с, 3H), 8,69-8,64 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=7,4$, 2,5 Гц, 1H), 7,87 (тд, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 4H), 7,17-7,08 (м, 1H), 4,55 (дд, $J=9,2$, 4,2 Гц, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,75 (дд, $J=10,5$, 5,3 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,4$, 3,5 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,52-2,33 (м, 3H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,10 (м, 2H), 0,67 (м, 1H), 0,45-0,34 (м, 2H), -0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,63; МС (ИР+) 566,5 (M+1), (ИР-) 600,5 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25}(+) 94,4$ [0,25, MeOH].

Схема 66



Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (**66c**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**66a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(бензилоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**15b**) (2 г, 7,16 ммоль), (R)-N-((-)-(3-амино-4-фторфенил) (фенил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**1e**) (2,41 г, 7,52 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (1,86 г, 7,52 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) получали (2R,4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (**66a**) (3,11 г, 75%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (с, 1H, ротамеры), 7,81 (м, 1H), 7,45-7,09 (м, 12H), 6,00 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,17-4,93 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,18 (м, 3H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,13 (с, 9H); МС (ИР+) 582,5 (M+1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксиамида (**66b**)

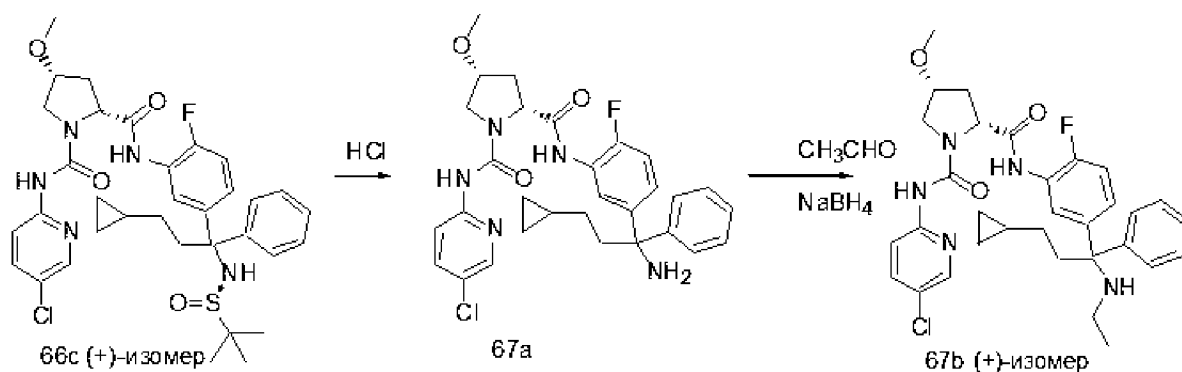
В результате дебензилирования посредством гидрирования (2R,4R)-бензил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-

метоксипирролидин-1-карбоксилата (**66a**) (3,0 г, 5,15 ммоль) в этаноле (50 мл), используя 10% палладий на угле (0,3 г) в качестве катализатора, в соответствии со способом, описанным на стадии 2 схемы 13, получали (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**66b**) (1,45 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества; МС (ИР+) 448,4 (M+1), (ИР-) 446,3 (M-1).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**66c**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**66b**) (0,18 г, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), фенил-(5-хлорпиридин-2-ил) карбамата (**13b**) (0,13 г, 0,52 ммоль), с использованием триэтиламина (0,08 г, 0,8 ммоль) в качестве основания, с применением условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 3 схемы 13, получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((+)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**66c**) (0,12 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,25-8,03 (м, 3H), 7,72-7,43 (м, 7H), 6,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,75-2,59 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 1,42 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,17; МС (ИР+) 624,5, 626,4 (M+Na), (ИР-) 601,5, 602,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 22,22 [0,135, MeOH].

Схема 67



Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**67b**)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**67a**)

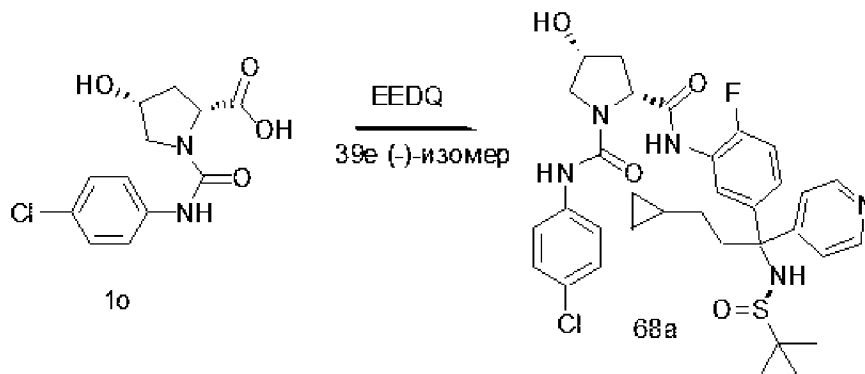
В результате реакции (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**66c**) (0,8 г, 1,3 ммоль) в этаноле (50 мл) с использованием концентрированной HCl (1 мл), как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 40%) получали (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**67a**) (0,32 г, 49%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,36-8,24 (м, 1H), 7,96-7,74 (м, 3H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,21-7,10 (м, 3H), 5,06 (с, 1H), 4,57 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,21 (м, 3H), 2,45-2,28 (м, 3H), 2,09 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,12; МС (ИР+) 498,4 (M+1); МС (ИР-) 532,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**67b**)

В результате восстановительного аминирования (2R,4R)-N2-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**67a**)

(0,075 г, 0,15 ммоль) в MeOH (3 мл) с использованием ацетальдегида (0,02 г, 0,45 ммоль) и боргидрида натрия (0,017 г, 0,45 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 41, после выделения и очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя метанолом в хлороформе, от 0 до 10%) получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**67b**) (0,055 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51-9,42 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,22-7,09 (м, 4H), 4,76 (с, 1H), 4,58 (дд, $J=9,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,09-3,97 (м, 2H), 3,84-3,63 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,46-2,27 (м, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,03 (т, $J=6,9$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,09; МС (ИР+) 526,4 (M+1), 548,4 (M+Na) МС (ИР-) 524,4 (M-1), 560,4 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (+) 72,31$ [0,26, MeOH].

Схема 68

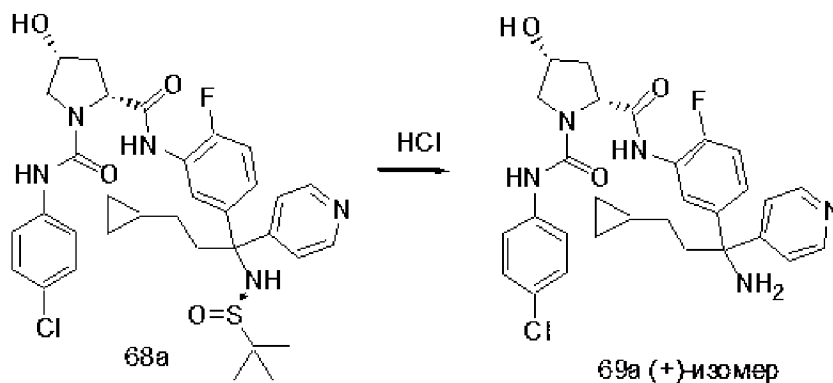


Получение (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**68a**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(4-хлорфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (0,095 г, 0,03 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (0,13 г, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,085 г, 0,3 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных

на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**68a**) (0,04 г, 21%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (с, 1H), 8,56-8,44 (м, 3H), 8,09 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 4H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,33 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,1, 4,7$ Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 3H), 1,25-1,16 (м, 1H), 1,14 (с, 9H), 0,89 (м, 1H), 0,63 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,49; МС (ИР+) 656,5 (M+1), 678,5, 680,5 (M+Na) (ИР-) 654,5, 655,5 (M-1), 690,5, 692,6 (M+Cl).

Схема 69

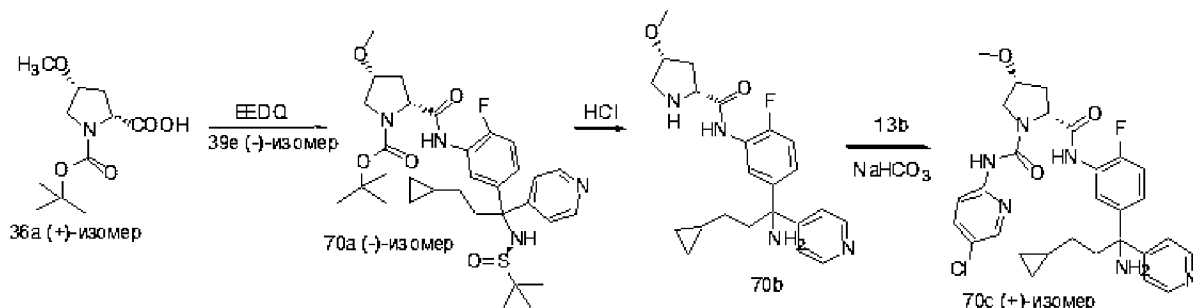


Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**69a**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(4-хлорфенил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**68a**) (0,17 г, 0,26 ммоль) в метаноле (5 мл) с использованием 3 М HCl в метаноле, как описано на стадии 6 схемы 4, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, от 0 до 40%) получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**69a**) (0,1 г, 70%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,47-8,40 (м, 2H), 8,05 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,31-7,23 (м,

2H), 7,13 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,30 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,0$, 4,7 Гц, 1H), 4,40-4,26 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=10,0$, 5,3 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 2,39-2,12 (м, 5H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,12-0,92 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 1H), 0,41-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -129,12 (к, $J=7,7$ Гц); МС (ИР+) 552,5 (M+1), 554,5 (M+2); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (+) 76,66$ [0,06, MeOH].

Схема 70



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**70c**)

Стадия 1. Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**70a**)

Соединение **70a** получали из (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (22 г, 90 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (34,2 г, 88 ммоль) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (24,2 г, 98 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя смесью 9:1 этилацетата/метанола в гексанах, 0-100%) (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**70a**) (38,8 г, 70%) в виде бесцветного пенистого вещества. ^1H ЯМР данные показали, что продуктом являются ротамеры; ^1H ЯМР (300

МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,54-8,45 (м, 2H), 7,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,20 (д, J=10,3 Гц, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,39-4,21 (м, 1H), 4,01-3,89 (м, 1H), 3,63-3,50 (м, 1H), 3,27-3,12 (м, 3H), 2,64-2,53 (м, 4H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,47-1,06 (м, 19H), 1,00-0,79 (м, 1H), 0,73-0,55 (м, 1H), 0,42-0,26 (м, 2H), -0,02 - -0,16 (м, 2H); МС (ИР+) 617,7 (M+1), МС (ИР-) 615,6 (M-1), 651,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-)$ 48,2 [0,17, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**70b**)

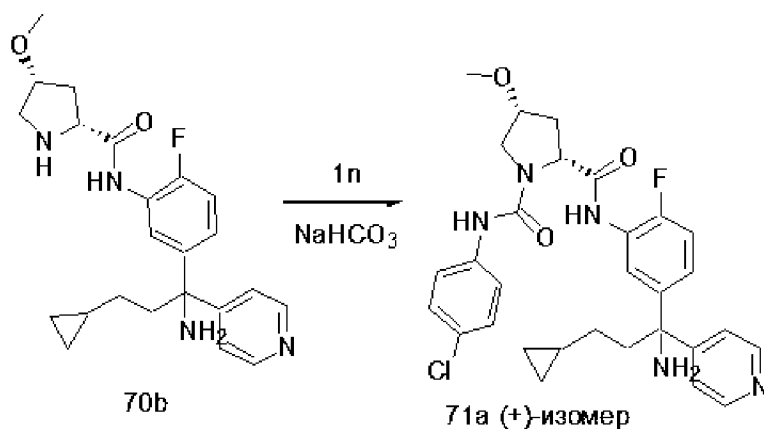
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**70a**) (30 г, 48,7 ммоль) в метаноле (300 мл) с 3 н HCl в метаноле (130 мл, 400 ммоль), после выделения и очистки продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**70b**) (25 г, выход 100%) в виде гидрохлоридной соли, которая была достаточно чистой для использования в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**70c**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**70b**) (25,9 г, 48,7 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (600/40 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (10,8 г, 43,8 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (33 г, 400 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-100% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**70c**) (14 г, 47%), свободное

основание, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,48-8,40 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,95-7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 4,57 (дд, $J=9,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,72 (кд, $J=10,8, 4,3$ Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,40-2,24 (м, 2H), 2,19 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,09 (м, 1H), 1,03 (м, 2H), 0,62 (м, 1H), 0,40-0,28 (м, 2H), -0,07 (с, 2H). Свободное основание (8,5 г, 15 ммоль) превращали в гидрохлоридную соль с помощью концентрированной HCl (2,87 мл) в этаноле (30 мл) с получением гидрохлорида соединения **70с** (9,3 г) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76-9,69 (м, 1H), 9,63 (с, 4H), 9,23 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,31 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 8,01-7,92 (м, 1H), 7,85 (кд, $J=9,0, 1,7$ Гц, 2H), 7,72 (шс, 2H), 7,38 (дд, $J=10,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,61 (дд, $J=9,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,78 (дд, $J=10,9, 5,2$ Гц, 1H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,41 (м, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,14 (м, 2H), 0,68 (м, 1H), 0,43-0,29 (м, 2H), 0,03 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,00; МС (ИР+) 567,3 (M+1), 569,3 (M+2), МС (ИР-) 601,2 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 96,4$ [0,5, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: С, 50,84; Н, 5,63; Cl, 16,82; N, 12,27; найдено: С, 50,98; Н, 5,67; Cl, 16,72; N, 12,12.

Схема 71



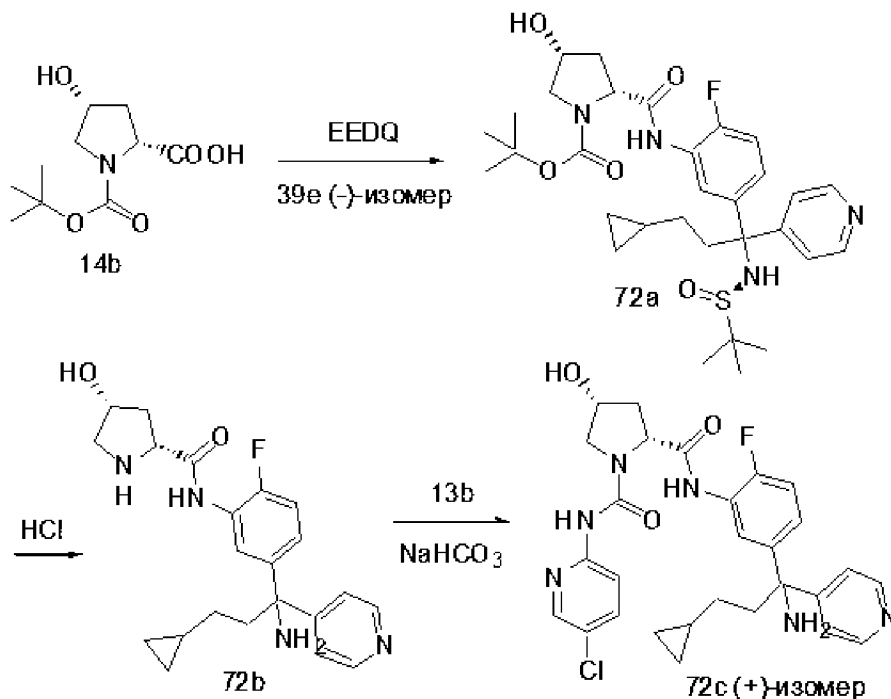
Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**71a**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**70b**) (0,5 г, 0,97 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (20/2 мл) с 4-хлорфенилизотиоцианатом (**1n**) (0,13 г, 0,87 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (0,33 г, 0,4 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 9 схемы 1, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-30% смесью СМА 80 в хлороформе) получали (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(4-хлорфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**71a**) (0,1 г, выход 18%) в виде бесцветного пенистого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,62-8,50 (м, 3H), 7,94 (дд, $J=7,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,38-7,22 (м, 5H), 7,16-7,06 (м, 1H), 4,55 (дд, $J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,61 (дд, $J=10,3, 3,4$ Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,48-2,23 (м, 3H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,67 (м, 1H), 0,44-0,30 (м, 2H), -0,03 (м, 2H); ВЭЖХ: 6,602 (98%); МС (ИР+) 565,4 (M+), 567,4 (M+2), МС (ИР-) 564,5 (M+), 600,5 (M+Cl); анализ, рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 58,11; Н, 6,34; N, 11,29; найдено: С, 58,01; Н, 5,98; N, 10,96.

Свободное основание соединения **71a** превращали в гидрохлоридную соль с помощью концентрированной HCl в этаноле с получением гидрохлоридной соли соединения **71a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,71 (с, 1H), 9,55 (с, 3H), 8,81 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 8,59 (с, 1H), 7,98 (дд, $J=7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,38 (дд, $J=10,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 4,57 (дд, $J=9,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=10,3, 3,4$ Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 3H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,30-0,98 (м, 2H), 0,69 (м, 1H), 0,38 (м, 2H), 0,07-0,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,33; МС (ИР+) 565,4 (M+1), 567,4 (M+2), 588,4, 590,4 (M+Na), МС (ИР-) 564,5 (M-1), 600,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 67,9$ [0,28, MeOH]; анализ, рассчитанный для

$C_{30}H_{33}ClFN_5O_3 \cdot 2HCl \cdot 2,75H_2O$: С, 52,33; Н, 5,93; Cl, 15,45; N, 10,17; найдено: С, 52,68; Н, 5,94; Cl, 15,30; N, 9,89.

Схема 72



Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (72с)

Стадия 1: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (72а)

В результате реакции (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (14b) (0,16 г, 0,69 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39е) (0,27 г, 0,69 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,17 г, 0,7 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (72а) (0,17 г, 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,48 (дт, J=6,1, 2,3 Гц, 2H), 7,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,20 (д,

$J=11,7$ Гц, 2H), 5,49 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 5,36-5,17 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 2H), 3,57-3,42 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 1H), 1,46-1,01 (м, 19 H), 0,97-0,79 (м, 1H), 0,70-0,50 (м, 1H), 0,43-0,27 (м, 2H), -0,03 - -0,15 (м, 2H); МС (ИР+) 603,5 (M+1), 625,5 (M+Na), МС (ИР-) 601,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-N-(5-((S)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**72b**)

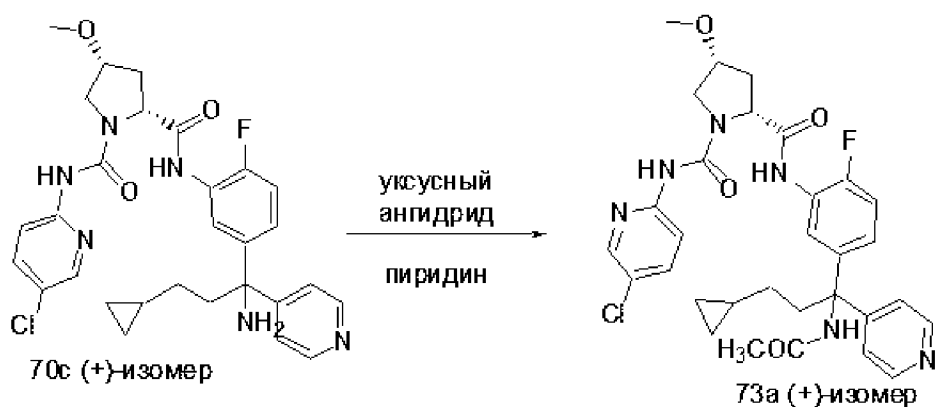
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**72a**) (0,17 г, 0,27 ммоль) в метаноле (10 мл) с использованием 3 н HCl в метаноле (1 мл) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-((S)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (**72b**) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N₂-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N₁-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**72c**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(5-((S)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**72b**), полученного выше на стадии 2, в тетрагидрофуране/воде (8 мл/1 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (0,06 г, 0,25 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (0,23 г, 2,7 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-30%) получали (0,1 г, 74% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,47-8,38 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=2,6$, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=9,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,9$

Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,54 (дд, $J=9,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,72 (дд, $J=10,4$, 5,3 Гц, 1H), 3,50 (к, $J=5,0$, 4,1 Гц, 1H), 2,45-2,09 (м, 5H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,10-0,90 (м, 2H), 0,70-0,53 (м, 1H), 0,41-0,22 (м, 2H), -0,02 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,05; МС (ИР+) 553,5 (M+1), 555,4 (M+2), 575,4, 577,4 (M+Na), МС (ИР-) 587,4 (M+Cl). Свободное основание превращали в HCl соль с помощью концентрированной HCl в этаноле (5 мл) с получением HCl соли соединения **72с** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (с, 1H), 9,70 (с, 3H), 9,27 (с, 1H), 8,95-8,86 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=2,5$, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=7,2$, 2,5 Гц, 1H), 7,90-7,76 (м, 4H), 7,39 (дд, $J=10,5$, 8,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=7,3$, 4,5 Гц, 1H), 4,57 (дд, $J=8,9$, 5,1 Гц, 1H), 4,33 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,75 (дд, $J=10,4$, 5,4 Гц, 1H), 3,56-3,45 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,47-2,33 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 1,30-0,96 (м, 2H), 0,69 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,08-0,01 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,05; МС (ИР+) 553,5 (M+1), 555,4 (M+2), 575,4, 577,4 (M+Na), МС (ИР-) 587,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 82,96$ [0,27, MeOH].

Схема 73

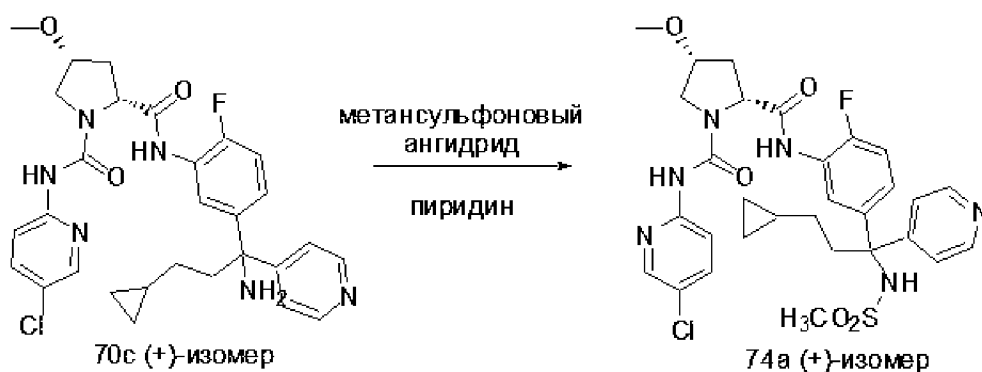


Получение (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**73а**)

В результате реакции (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**70с**) (113 мг, 0,2 ммоль) при 0 °С в дихлорметане (3 мл) с

использованием пиридина (126 мг, 1,6 ммоль) и уксусного ангидрида (81 мг, 0,8 ммоль), как описано на схеме 55, получали (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**73a**) (91 мг, 75%), свободное основание, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,30 (дд, $J=2,7, 0,8$ Гц, 2H), 7,94-7,76 (м, 3H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,22-7,05 (м, 2H), 4,58 (дд, $J=9,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,73 (тд, $J=11,3, 6,2$ Гц, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,43-2,23 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 0,91 (м, 2H), 0,62 (м, 1H), 0,38-0,33 (м, 2H), -0,13 - -0,13 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,00; МС (ИР+) 609,4 (M+1), 631,4 (M+Na), МС (ИР-) 607,4 (M-), 643,4 (M+Cl); Свободное основание превращали в HCl соль с получением HCl соли соединения **73a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,75 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 3H), 7,86 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 4,59 (дд, $J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,73 (кд, $J=10,8, 4,3$ Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,78-2,53 (м, 2H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,09-0,93 (м, 2H), 0,74-0,57 (м, 1H), 0,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 0,04 - -0,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,10; МС (ИР+) 609,3 (M+1) 631,3 (M+Na); МС (ИР-) 643,3 (M+Cl); чистота по ВЭЖХ (87,9048%); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 105,84$ [0,565, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_4 \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 52,52; Н, 5,65; Cl, 13,75; N, 11,85; найдено: С, 52,28; Н, 5,81; Cl, 13,92; N, 11,67.

Схема 74

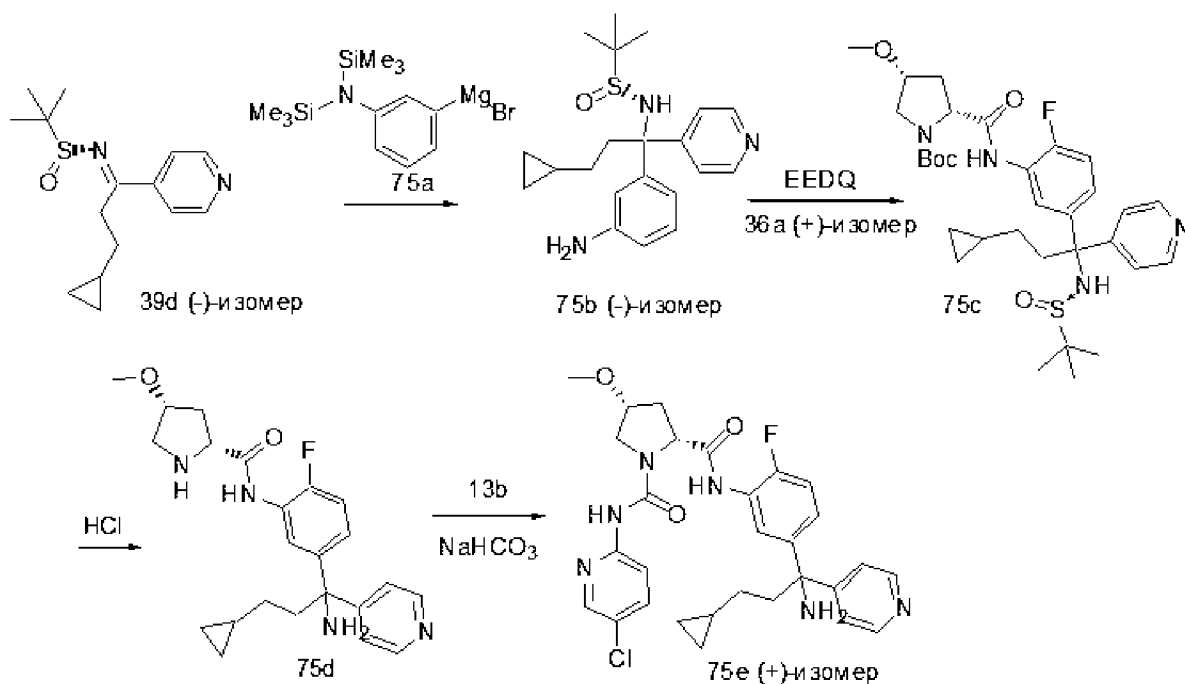


Получение (2R, 4R) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N2- (5- ((+) -3-циклопропил-1- (метилсульфонамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**74a**)

В результате реакции (2R, 4R) -N2- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**70a**) (57 мг, 0,1 ммоль) при 0 °С в дихлорметане (3 мл) с использованием пиридина (78 мг, 1 ммоль) и метансульфонового ангидрида (68 мг, 0,4 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 55, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя MeOH в хлороформе, от 0 до 10%) получали (2R, 4R) -N1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N2- (5- ((+) -3-циклопропил-1- (метилсульфонамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**74a**) (25 мг, выход 40%), свободное основание, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,58 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,42-8,25 (м, 2H), 8,01-7,75 (м, 5H), 7,33-7,17 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,68-4,53 (м, 1H), 4,04 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,89-3,61 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,61-2,31 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,14-0,96 (м, 1H), 0,86 (м, 1H), 0,65-0,49 (м, 1H), 0,43-0,22 (м, 2H), -0,01 - -0,23 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,45; МС (ИР+) 645,3 (M+1), 667,3 (M+Na), (ИР-) 643,4 (M-1). Свободное основание превращали в HCl соль с получением гидрохлорида соединения **74a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,81 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88 (к, $J=4,1, 2,8$ Гц, 3H), 7,82 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=10,3, 8,8$ Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 4,61 (дд,

$J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,05 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,78-2,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,37-0,95 (м, 2H), 0,91-0,70 (м, 2H), 0,60 (м, 1H), 0,33 (м, 2H), -0,03 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,93; МС (ИР+) 645,3 (M+1), 667,3 (M+Na), МС (ИР-) 679,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}= (+) 82,96$ [0,27, MeOH].

Схема 75



Получение (2R,4R)-N2-(3-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксиамида (75e)

Стадия 1. Получение (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (75b)

Соединение (75b) получали из (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39d) (4,3 г, 15,5 ммоль) и (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магнийбромида (34 мл, 34 ммоль, 1 М раствор в ТГФ), используя способ, описанный на стадии 4 схемы 31, с получением (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (75b) (1,9 г, 33%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51-8,42 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 2H), 6,94 (т, $J=7,8$ Гц, 1H),

6,52 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,47 (дд, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 6,42-6,34 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 1,14 (с, 10H), 1,05-0,75 (м, 1H), 2,73-2,33 (м, 2H), 0,75-0,53 (м, 1H), 0,43-0,27 (м, 2H), -0,00 - -0,21 (м, 2H); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 90,34$ [0,23, MeOH].

Стадия 2: Получение (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**75c**)

Соединение **75c** получали из (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (245 мг, 1 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**75b**) (0,37 г, 1 ммоль) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (250 мг, 1 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**75c**) (0,44 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (2с, 1H, ротамеры), 8,54-8,43 (м, 2H), 7,65-7,38 (м, 2H), 7,37-7,18 (м, 3H), 7,06 (2 дд, 1H, ротамеры), 5,39 (2с, 1H, ротамеры), 4,19 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,64 (дд, $J=10,6, 6,1$ Гц, 1H), 3,20 (2с, 3H, ротамеры), 2,44 (м, 3 H), 1,94-1,76 (м, 1H), 1,23 (2с, 9H, ротамеры), 1,19-1,04 (м, 10H), 0,99-0,79 (м, 2H), 0,73-0,54 (м, 1H), 0,42-0,28 (м, 2H), 2,75-2,37 (м, 3H), -0,03 - -0,18 (м, 2H).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамиды (**75d**)

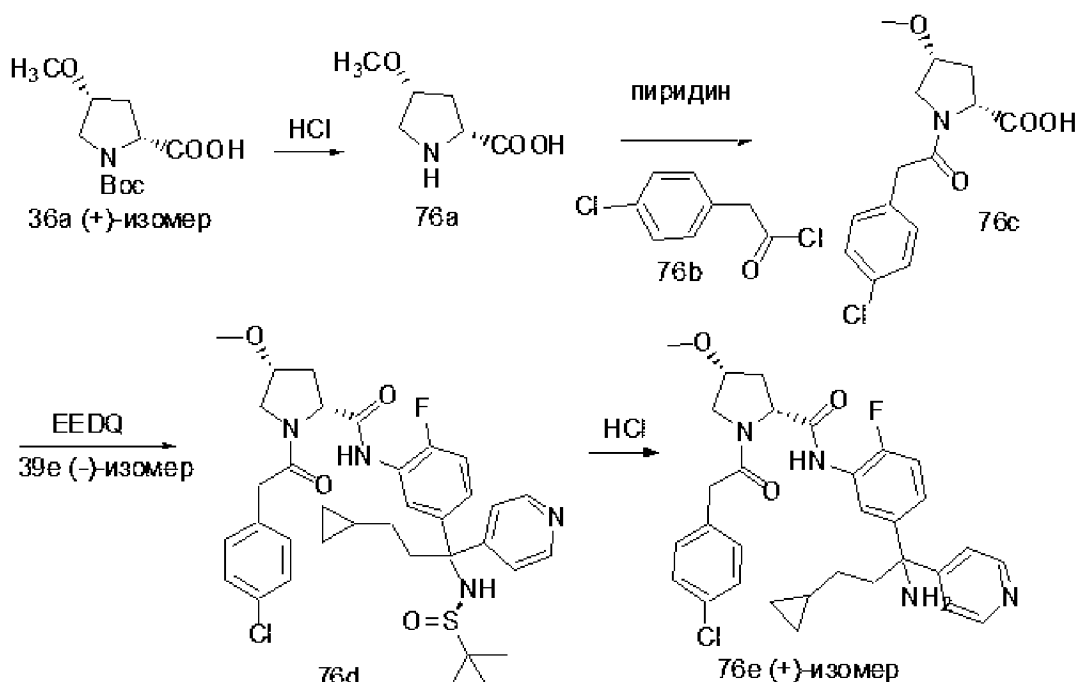
В результате реакции (2R,4R)-трет-бутил-2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**75c**) (0,44 г, 0,73 ммоль) в метаноле (10 мл) с 3 н HCl в MeOH (1 мл), после выделения и очистки продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-4-метоксипирролидин-2-

карбоксамид (**75d**) в виде гидрохлоридной соли, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 4: (2R,4R)-N2-(3-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**75e**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (0,37 г, 0,73 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (25 мл/1 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (0,173 г, 0,7 ммоль) с использованием гидрокарбоната натрия (0,47 г, 5,6 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) получали (2R,4R)-N2-(3-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**75e**) (0,31 г, 80%), свободное основание, в виде белого твердого вещества, которое превращали в гидрохлоридную соль с получением HCl соли соединения **75c** HCl в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (с, 1H), 9,41 (с, 3H), 9,18 (с, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,92-7,75 (м, 2H), 7,71-7,54 (м, 4H), 7,39 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,04 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=10,7, 5,8$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=10,6, 4,4$ Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,44 (м, 3H), 1,97 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 0,70 (м, 1H), 0,38 (м, 2H), 0,00 (м, 2H); МС (ИР+) 562,4 (M+Na), 549,6 (M+), (ИР-) 583,5, (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}(+) 95,32$ [0,235, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 1,3,25\text{H}_2\text{O}$: C, 49,85; H, 6,06; Cl, 17,76; N, 12,03; найдено: C, 49,73; H, 5,89; Cl, 17,83; N, 11,88.

Схема 76



Получение (2R, 4R) -N- (5- ((+) -1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -1- (2- (4-хлорфенил) ацетил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**76e**)

Стадия 1. Получение (2R, 4R) -4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**76a**)

Соединение **76a** получали гидролизом Вос-защитной группы (2R, 4R) -1- (трет-бутоксикарбонил) -4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (0,49 г, 2 ммоль) в метаноле (3 мл) с помощью 3 н HCl в MeOH (3 мл), как описано на стадии 6 схемы 4. После выделения продукта получали (2R, 4R) -4-метоксипирролидин-2-карбоновую кислоту (**76a**), гидрохлоридную соль, в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение (2R, 4R) -1- (2- (4-хлорфенил) ацетил) -4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**76c**)

К раствору (2R, 4R) -4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**76a**) (2 ммоль, полученной на стадии 1) в дихлорметане (20 мл) добавляли пиридин (1 г, 12,5 ммоль), 4-хлорфенилацетилхлорид (**76b**) (0,38 г, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и перемешивали несколько минут. Водный слой отделяли, подкисляли 1 н HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Этилацетатные слои

объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением (2R,4R)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**76c**) (0,25 г, выход 42%) в виде смолистого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,38 (с, 1H), 7,43-7,17 (м, 4H), 4,34 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,17 (2с, 3H); МС (ИР+) 320,2 (M+Na); (ИР-) 296,2 (M-1), 332,2 (M+Cl).

Стадия 3: Получение (2R,4R)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**76d**)

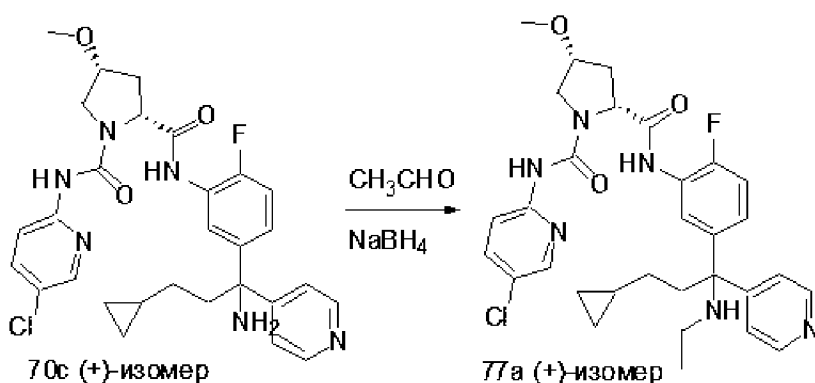
Соединение **76d** получали из (2R,4R)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**76c**) (80 мг, 0,27 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (0,1 г, 0,27 ммоль) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, СМА80 в хлороформе, от 0 до 30%) (2R,4R)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**76d**) (0,135 г, 75%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (с, 1H), 8,55-8,44 (м, 2H), 7,89 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,41-7,05 (м, 8H), 5,54 (с, 1H), 4,57-4,42 (м, 1H), 4,07-3,77 (м, 3H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,61 (м, 3H), 2,40-2,22 (м, 2H), 1,18-1,08 (м, 10H), 1,01-0,81 (м, 1H), 0,70-0,54 (м, 1H), 0,42-0,29 (м, 2H), -0,02 - -0,14 (м, 2H); МС (ИР+) 669,5 (M+), 691,5 (M+Na), МС (ИР-) 667,5 (M-1).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-N-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**76e**)

В результате реакции (2R,4R)-1-(2-(4-хлорфенил)ацетил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-

(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**76d**) (0,13 г, 0,19 ммоль) в этаноле (10 мл) с концентрированной HCl (0,2 мл), после выделения и очистки продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(2-(4-хлорфенил) ацетил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамид (**76e**) (0,09 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , при 350 градусах Кельвина) δ 9,07 (с, 1H), 8,49-8,40 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,40-7,22 (м, 6H), 7,20-7,05 (м, 3H), 4,58 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,90-3,46 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,42-2,10 (м, 5H), 1,21-1,01 (м, 2H), 0,77-0,55 (м, 1H), 0,43-0,24 (м, 2H), 0,01 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,37; МС (ИР+) 565,4, 567,3 МС (ИР-) 563,4, 599,3; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 60,3$ [0,335, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С; 65,37, Н; 6,11, N; 9,84; найдено: С; 65,18, Н; 6,09, N; 9,63.

Схема 77

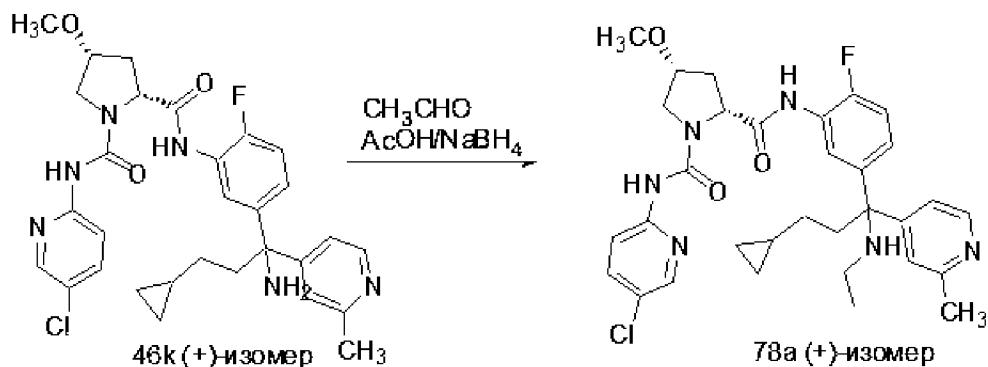


Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**77a**)

В результате восстановительного аминирования (2R,4R)-N2-(5-(S)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**70c**) (0,1 г, 0,17 ммоль) в MeOH (3 мл) с использованием ацетальдегида (0,1 мл, 1,7 ммоль) и боргидрида натрия (0,02 г, 0,53 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 41, после выделения и очистки продукта получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-

(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**77a**) (55 мг, выход 52,4%), свободное основание, в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,44 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,30 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,95-7,74 (м, 3H), 7,31 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,17-7,05 (м, 2H), 4,58 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,81-3,63 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,44-2,31 (м, 4H), 2,23 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,16-2,03 (м, 2H), 0,99 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,94-0,77 (м, 2H), 0,69-0,53 (м, 1H), 0,39-0,27 (м, 2H), -0,09 - -0,19 (м, 2H); свободное основание превращали в HCl соль с помощью концентрированной HCl в этаноле, с получением гидрохлорида соединения **77a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,31 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,92-7,79 (м, 2H), 7,79-7,63 (м, 1H), 7,49-7,33 (м, 1H), 7,33-7,19 (м, 1H), 4,61 (дд, $J=8,8, 4,0$ Гц, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,87-3,61 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,96-2,73 (м, 1H), 2,70-2,54 (м, 4H), 2,46-2,30 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 1H), 1,22 (т, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,10-0,77 (м, 2H), 0,73-0,54 (м, 1H), 0,46-0,26 (м, 2H), 0,02 - -0,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,33; МС (ИР+) 595,3 (M+1), 617,3 (M+Na), (ИР-) 593,3 (M-1), 529,3 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 77,78$ [0,27, MeOH]; анализ, рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: С, 51,56; Н, 6,04; Cl, 15,95; N, 11,64; найдено: С, 51,48; Н, 5,89; Cl, 16,23; N, 11,43.

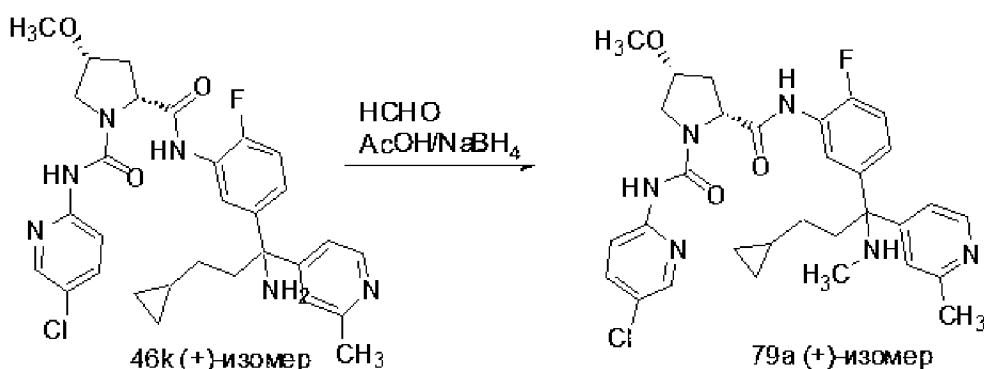
Схема 78



Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**78a**)

В результате восстановительного аминирования (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**46k**) (0,68 г, 1,169 ммоль) в ТГФ/MeOH (25 мл, 4:1) с использованием ацетальдегида (6,8 мл), уксусной кислоты (1 мл) и боргидрида натрия (0,619 г, 16,366 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 41, после выделения и очистки продукта получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(этиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**78a**) (120 мг, 16,79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,42-8,09 (м, 2H), 7,98-7,64 (м, 3H), 7,34-6,98 (м, 4H), 4,68-4,47 (м, 1H), 4,13-3,90 (м, 1H), 3,84-3,60 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,49 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,14-2,01 (м, 3H), 0,99 (т, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,93-0,78 (м, 2H), 0,70-0,50 (м, 1H), 0,42-0,18 (м, 2H), -0,04 - -0,24 (м, 2H); МС (ИР+) 609,5, 610,5, 611,5 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 74,87$ [0,195, MeOH].

Схема 79

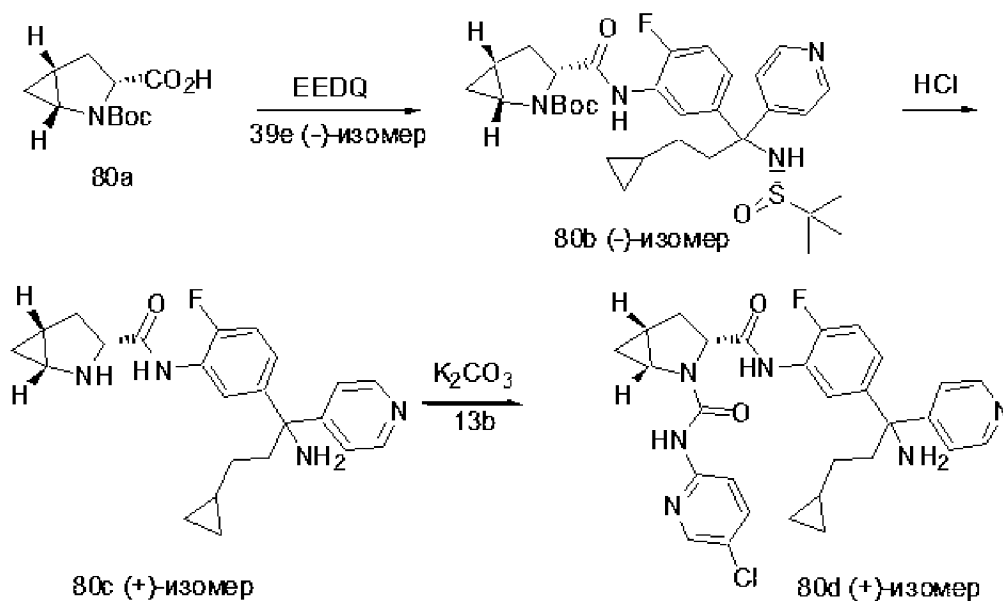


Получение (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-(+)-3-циклопропил-1-(метиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**79a**)

В результате восстановительного аминирования (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-

дикарбоксиамида (**46k**) (0,3 г, 0,516 ммоль) в ТГФ/МеОН (20 мл, 4:1) с использованием параформальдегида (0,465 г, 5,16 ммоль), уксусной кислоты (0,5 мл) и боргидрида натрия (0,195 г, 0,516 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 41, после выделения и очистки продукта получали (2R,4R)-N1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N2-(5-((S)-3-циклопропил-1-(метиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамид (**79a**) (80 мг, 25,97%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,37-8,20 (м, 2H), 7,96-7,74 (м, 3H), 7,30-6,97 (м, 4H), 4,58 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,82-3,60 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,43-2,38 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 0,93-0,75 (м, 2H), 0,68-0,52 (м, 1H), 0,39-0,29 (м, 2H), -0,05 - -0,21 (м, 2H); МС (ИР-) 593,5, 595,5 (М-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+$ 29,19 [0,185, МеОН].

Схема 80



Получение (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксиамида (**80d**)

Стадия 1: Получение (1R,3R,5R)-трет-бутил-3-(5-(3-циклопропил-1-((-)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**80b**)

В результате реакции (1R,3R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**80a**) (98 мг, 0,431 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (168 мг, 0,431 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) с применением этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (107 мг, 0,431 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, получали (1R,3R,5R)-трет-бутил-3-(5-(3-циклопропил-1-((-)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилат (**80b**) (132 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,80 (с, 1H), 8,49 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,99-7,82 (м, 1H), 7,32 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,24-7,03 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 4,80-4,61 (м, 1H), 1,97-1,79 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 3H), 1,26 (с, 9H), 1,13 (с, 9H), 1,03-0,84 (м, 4H), 0,70-0,56 (м, 2H), 0,41-0,29 (м, 2H), -0,02 - -0,12 (м, 2H); МС (ИР $^+$) 599,7 (M+1), 621,7 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 30,0$ [0,08, MeOH].

Стадия 2: Получение (1R,3R,5R)-N-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**80c**)

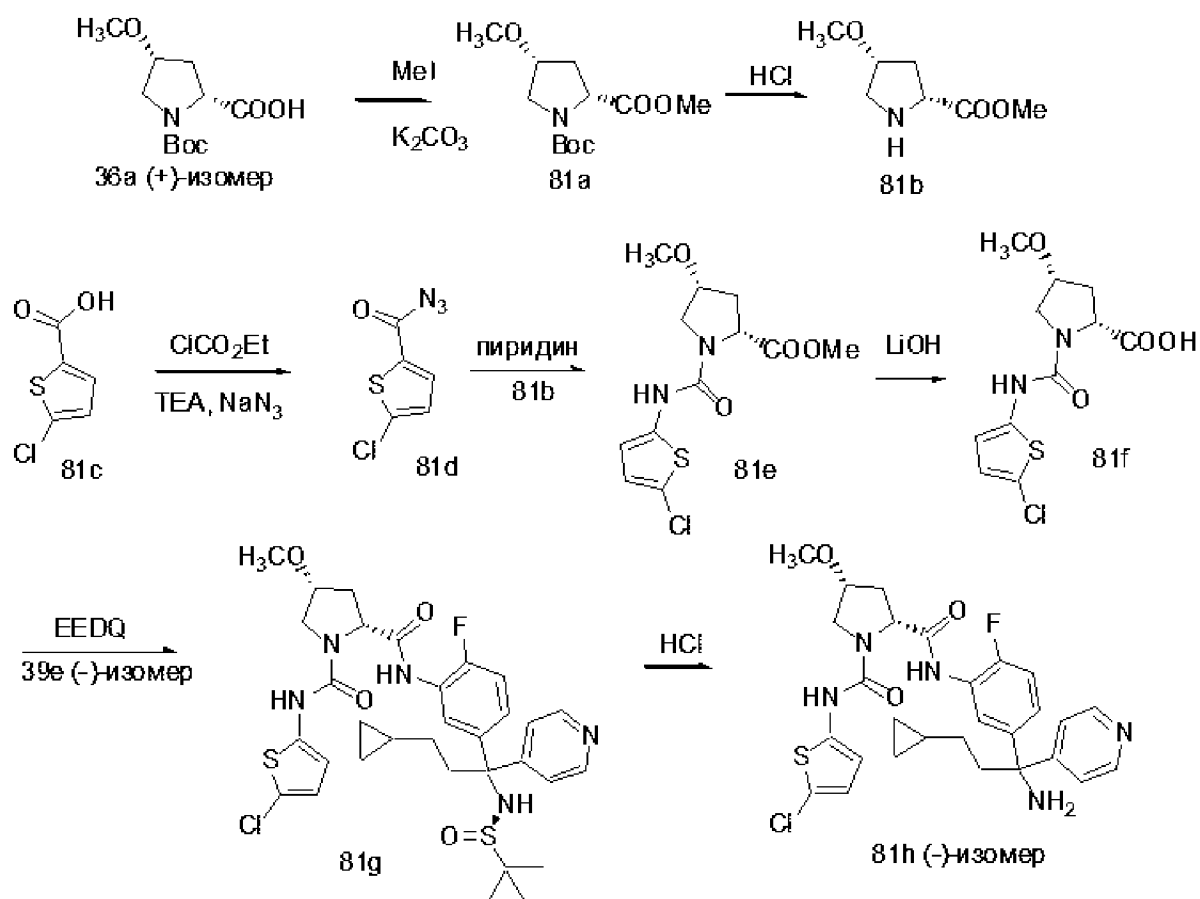
В результате реакции (1R,3R,5R)-трет-бутил-3-(5-(3-циклопропил-1-((-)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**80b**) (132 мг, 0,220 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением концентрированной HCl в метаноле (0,033 мл, 1,102 ммоль) с последующим выделением и очисткой продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (1R,3R,5R)-N-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид (**80c**) (111 мг, 0,224 ммоль, выход 100%), гидрохлоридную соль, в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,63 (с, 2H), 9,74 (с, 2H), 9,02-8,76 (м, 3H), 7,81-7,68 (м, 3H), 7,48-7,30 (м, 2H), 4,78 (с, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,75-2,55 (м, 2H),

2,18 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 0,87 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 0,73 (д, $J=20,9$ Гц, 2H), 0,39 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 0,04 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -122,43; МС (ИР⁺) 395,5 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 6,67 [0,09, MeOH].

Стадия 3: Получение (1R,3R,5R)-N3-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксамида (**80d**)

В результате реакции (1R,3R,5R)-N-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**80c**), полученного на описанной выше стадии 2 (49,3 мг, 0,198 ммоль), в тетрагидрофуране (10 мл) с фенил-5-хлорпиридин-2-илкарбаматом (**13b**) (49,3 мг, 0,198 ммоль) с использованием карбоната калия (76 мг, 0,551 ммоль) в качестве основания, в соответствии со способом, описанным на стадии 3 схемы 13, после очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя смесью СМА 80 в хлороформе, 0-40%) получали (1R,3R,5R)-N3-(5-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-2,3-дикарбоксамида (**80d**) (52 мг, 0,095 ммоль, выход 47,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,52-8,34 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,98-7,72 (м, 3H), 7,44-7,21 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,93 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,83 (с, 1H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,27-2,07 (м, 2H), 1,95 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,76-1,55 (м, 1H), 1,24 (с, 1H), 1,16-0,95 (м, 2H), 0,91-0,76 (м, 1H), 0,75-0,53 (м, 2H), 0,43-0,22 (м, 2H), -0,04 - -0,24 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -122,43; ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -127,55; МС (ИР⁺) 549,6 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}=+$ 68,46 [0,26, MeOH].

Схема 81



Получение (2R, 4R) -N2- (5- ((-)-1-амино-3-циклопропил-1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -N1- (5-хлортиофен-2-ил) -4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81h**)

Стадия 1. Получение (2R, 4R) -1-трет-бутил-2-метил-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (**81a**)

К раствору (2R, 4R) -1- (трет-бутоксикарбонил) -4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**36a**) (2,45 г, 9,99 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,381 г, 9,99 ммоль), CH_3I (1,249 мл, 19,98 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, разбавляли водой (200 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл), и объединенные органические слои промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали в вакууме с получением (2R, 4R) -1-трет-бутил-2-метил-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (**81a**) (2,5 г, 9,64 ммоль, 97%) в виде густого сиропообразного вещества светло-оранжевого цвета; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4,34-4,17 (м, 1H), 3,99-3,84 (м, 1H), 3,67-3,57 (м, 3H), 3,56-3,45 (м, 1H), 3,29-3,19 (м,

1H), 3,19-3,10 (2с, 3H, ротамеры), 2,45-2,23 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,45-1,28 (2с, 9H, ротамеры).

Стадия 2: Получение (2R,4R)-метил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**81b**)

В результате реакции (2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (**81a**) (2,4 г, 9,26 ммоль) в метаноле (40 мл) с 3 н HCl в метаноле (9,26 мл, 27,8 ммоль) после выделения продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-метил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилат (**81b**) (1,75 г, 8,94 ммоль, выход 97%) в виде грязновато-белого твердого вещества; МС (ИР+) 160,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 5-хлортиофен-2-карбонилазида (**81d**)

К раствору 5-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (**81c**) (0,5 г, 3,08 ммоль) в ацетоне (20 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли триэтиламин (0,471 мл, 3,38 ммоль), этилхлорформиат (0,325 мл, 3,38 ммоль) и перемешивали при 0°С в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли азид натрия (0,360 г, 5,54 ммоль) и продолжали перемешивание при 0 °С в течение 2 часов, реакционную смесь выливали в 50 мл ледяной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 40). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 30) и насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-хлортиофен-2-карбонилазида (**81d**) (0,35 г, 1,866 ммоль, выход 60,7%) в виде белого полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃,) δ 7,67 (д, 1H), 6,99 (д, 1H).

Стадия 4: Получение (2R,4R)-метил-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**81e**)

Раствор 5-хлортиофен-2-карбонилазида (**81d**) (0,35 г, 1,866 ммоль) в толуоле нагревали при 100°С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор (2R,4R)-метил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (0,365 г, 1,866 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и пиридине (0,754 мл, 9,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выливали в воду (50 мл) и отделенный водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Дихлорметановые слои

объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя MeOH-EtOAc (9:1) в гексане, от 0 до 100%] с получением (2R,4R)-метил-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**81e**) в виде светло-розового пенистого вещества (0,24 г, 0,753 ммоль, выход 40,4%); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,78 (с, 1H), 6,77 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,61 (с, 4H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,35-2,11 (м, 2H); МС (ИР+) 341,2 (M+Na), МС (ИР-) 317,3 (M-1).

Стадия 5: Получение (2R,4R)-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**81f**)

Соединение (**81f**) получали гидролизом (2R,4R)-метил-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (**81e**) (0,24 г, 0,753 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя LiOH (0,018 г, 0,753 ммоль) в воде (3 мл), при комнатной температуре в соответствии со способом, описанным на схеме 54, стадии 3, с получением после выделения продукта (2R,4R)-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**81f**) (0,205 г, 0,673 ммоль, выход 89%) в виде пурпурного пенистого вещества; МС (ИР+) 305,4 (M+1), 327,4 (M+Na), МС (ИР-) 303,3 (M-1).

Стадия 6: Получение (2R,4R)-N1-(5-хлортиофен-2-ил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81g**)

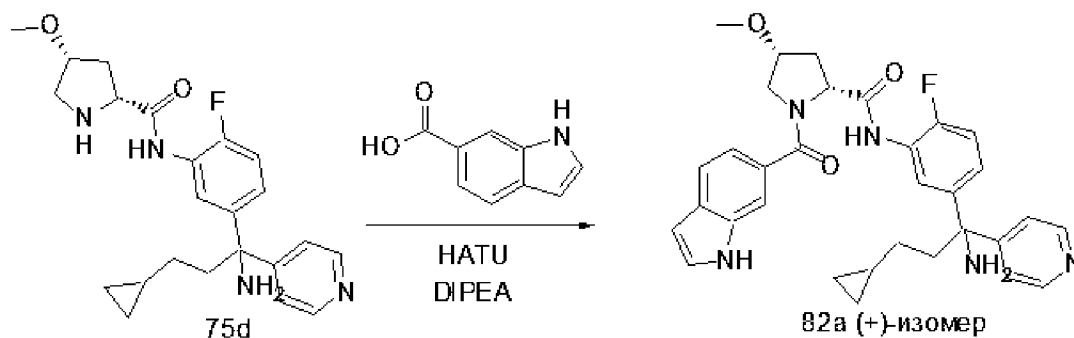
Соединение **81g** получали из (2R,4R)-1-(5-хлортиофен-2-илкарбамоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**81f**) (0,1 г, 0,328 ммоль), (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**39e**) (0,128 г, 0,328 ммоль) и этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилата (0,089 г, 0,361 ммоль) с использованием условий реакции и выделения продукта, описанных на стадии 10 схемы 1, с получением после очистки колоночной флэш-хроматографией

(силикагель, 12 г, элюируя 9:1 смесью этилацетата/метанола в гексанах, 0-100%) (2R,4R)-N1-(5-хлортиофен-2-ил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81g**) (0,037 г, 0,055 ммоль, выход 16,67%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,19 (к, $J=10,8$, 9,8 Гц, 2H), 6,78 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,57-4,46 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 1H), 3,75-3,62 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,66-2,53 (м, 3H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,14 (с, 9H), 1,01-0,78 (м, 2H), 0,72-0,56 (м, 1H), 0,41-0,28 (м, 2H), -0,04 - -0,14 (м, 2H); МС (ИР+) 676,6 (M+1), 698,6 (M+Na).

Стадия 7: Получение (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлортиофен-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81h**)

В результате реакции (2R,4R)-N1-(5-хлортиофен-2-ил)-N2-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81g**) (0,03 г, 0,044 ммоль) в метаноле (3 мл) с 3 н HCl в метаноле (0,074 мл, 0,222 ммоль), после выделения и очистки продукта, как описано на стадии 6 схемы 4, получали (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-N1-(5-хлортиофен-2-ил)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксамида (**81h**) (0,015 г, 0,026 ммоль, выход 59,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,44 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,85 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 2H), 6,78 (дд, $J=4,1$, 1,3 Гц, 1H), 6,44 (дд, $J=4,2$, 1,3 Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,2$, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,25 (м, 6H), 1,17-0,92 (м, 2H), 0,72-0,56 (м, 1H), 0,41-0,30 (м, 2H), -0,04 - -0,10 (м, 2H); МС 572,6 (M+1); 570,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (-) 27,42$ [0,175, MeOH].

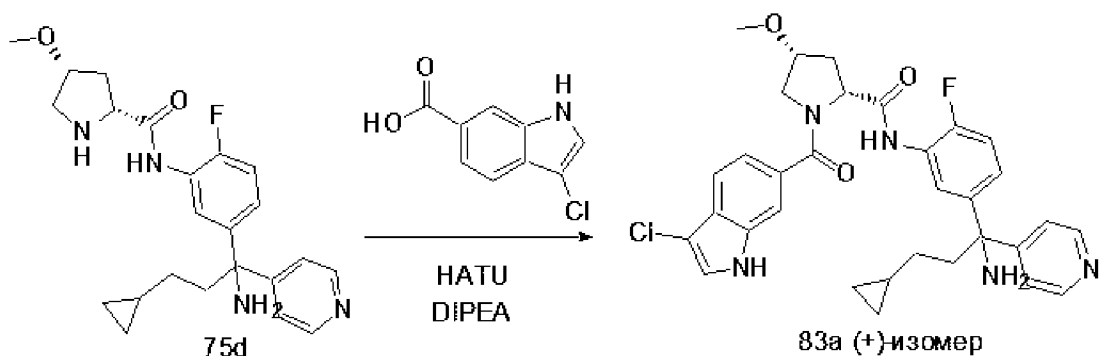
Схема 82



Получение (2R,4R)-N-(5-(-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1H-индол-6-карбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**82a**)

К раствору (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (0,2 г, 0,41 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли DIPEA (0,3 мл); HATU (0,15 г, 0,41 ммоль) и 1H-индол-6-карбоновую кислоту (0,72 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, элюируя 0-10% метанола в этилацетате) с получением (2R,4R)-N-(5-(-(+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1H-индол-6-карбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**82a**) (0,02 г, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,32 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,50-8,36 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,71-7,41 (м, 3H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,19 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 4,84-4,66 (м, 1H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 1H), 3,68-3,50 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,37-2,06 (м, 4H), 2,06-1,85 (м, 1H), 1,02 (м, 2H), 0,64 (м, 1H), 0,34 (м, 2H), -0,03 - -0,14 (м, 2H); МС (ИР+) 556,7 (M+1), 578,6 (M+Na), МС (ИР-) 554,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 54,19$ [0,155, MeOH].

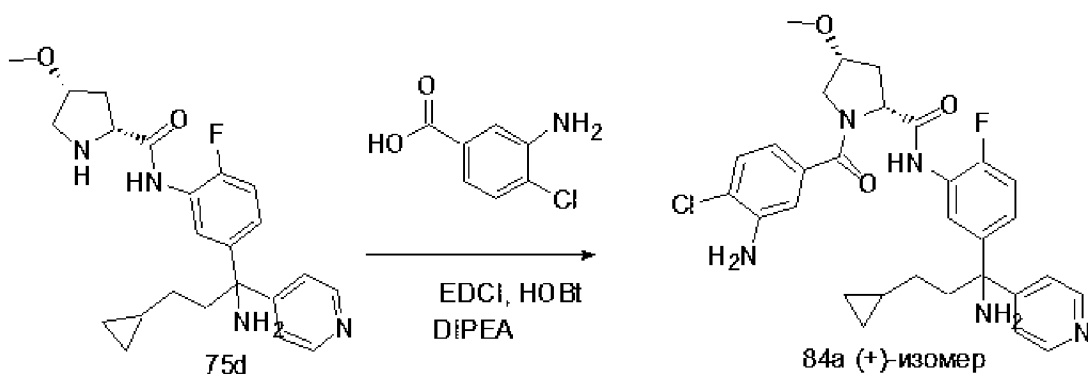
Схема 83



Получение (2R,4R)-N-(5-(1-(4-(2-(4-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)-2-оксопропил)-2-фторфенил)-1-(3-хлор-1H-индол-6-карбонил)-4-метокси-2-карбоксамид (83a)

В результате реакции (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-4-метокси-2-карбоксамид (75d) (0,2 г, 0,41 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) с использованием DIPEA (0,3 мл); HATU (0,15 г, 0,41 ммоль) и 3-хлор-1H-индол-6-карбоновой кислоты (0,72 г, 0,37 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 82, получали (2R,4R)-N-(5-(1-(4-(2-(4-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)-2-оксопропил)-2-фторфенил)-1-(3-хлор-1H-индол-6-карбонил)-4-метокси-2-карбоксамид (83a) (0,05 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,61 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (м, 3H), 7,16 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,75 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,76 (м, 1H), 3,65-3,49 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 4H), 2,06-1,87 (м, 1H), 1,13-0,92 (м, 2H), 0,71-0,56 (м, 1H), 0,42-0,25 (м, 2H), -0,02 - -0,13 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,16; МС (ИР+) 590,7 (M+1), 612,6 (M+Na), МС (ИР-) 588,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+51,43$ [0,21, MeOH].

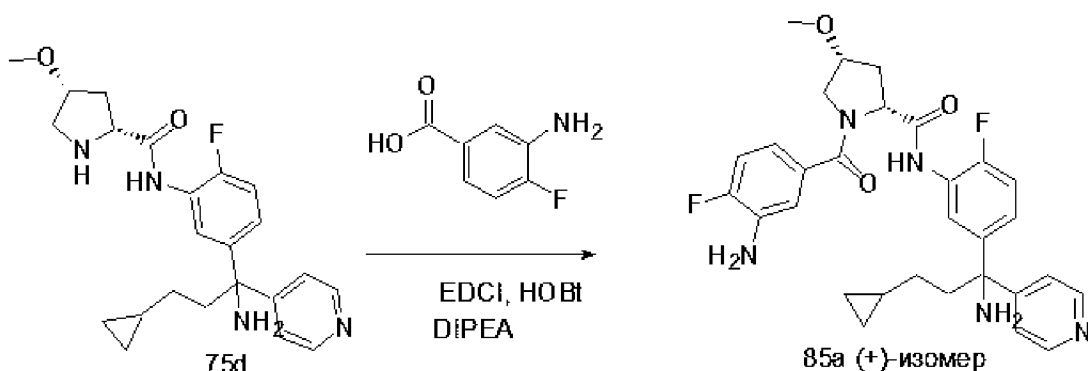
Схема 84



Получение (2R, 4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-амино-4-хлорбензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**84a**)

В результате реакции (2R, 4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил) фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (0,44 г, 0,852 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) с использованием DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль); EDCI (0,197 г, 1,275 ммоль), HOBT (0,195 г, 1,275 ммоль) и 3-амино-4-хлорбензойной кислоты (0,184 г, 1,064 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 82, получали (2R, 4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-амино-4-хлорбензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**84a**) (0,06 г, выход 12%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,64 (с, 1H), 8,53-8,37 (м, 2H), 7,97 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,2, 1,9$ Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,69 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,35-2,10 (м, 5H), 2,00-1,84 (м, 1H), 1,12-0,89 (м, 2H), 0,72-0,52 (м, 1H), 0,34 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), -0,07 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,56; МС (ИР+) 589,8 (M+Na), МС (ИР-) 601,7 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}=+$ 57,23 [0,325, MeOH].

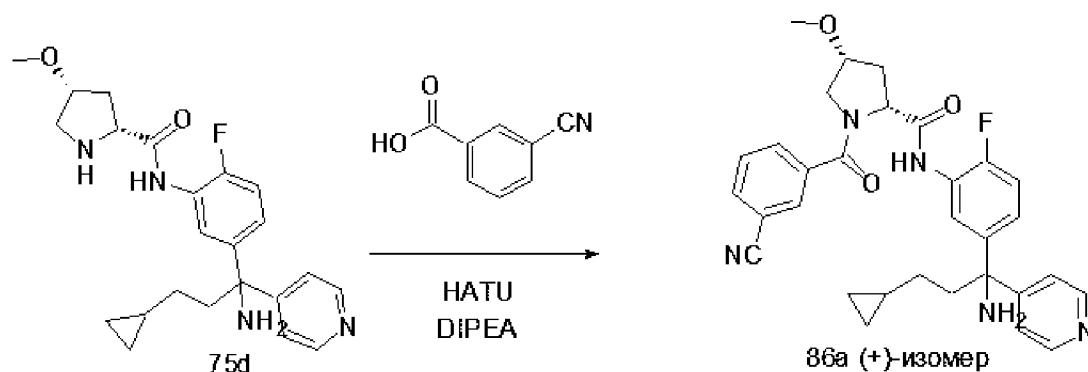
Схема 85



Получение (2R, 4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-амино-4-фторбензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**85a**)

В результате реакции (2R, 4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил) фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (0,44 г, 0,852 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) с использованием DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль); EDCI (0,198 г, 1,276 ммоль), HOBT (0,195 г, 1,276 ммоль) и 3-амино-4-фторбензойной кислоты (0,165 г, 1,064 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 82, получали (2R, 4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-амино-4-фторбензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**85a**) (0,05 г, выход 10,7%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,52-8,38 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,48-7,29 (м, 2H), 7,23-6,92 (м, 4H), 6,73 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,76-4,60 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 1H), 3,80-3,64 (м, 1H), 3,58-3,34 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,37-2,10 (м, 5H), 2,03-1,82 (м, 1H), 1,11-0,90 (м, 2H), 0,73-0,53 (м, 1H), 0,42-0,25 (м, 2H), -0,03 - -0,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,63, -132,44; МС (ИР+) 550,7 (M+1), 572,7 (M+Na), МС (ИР-) 548,6 (M-1), 584,5 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ (+) 55,43 [0,35, MeOH].

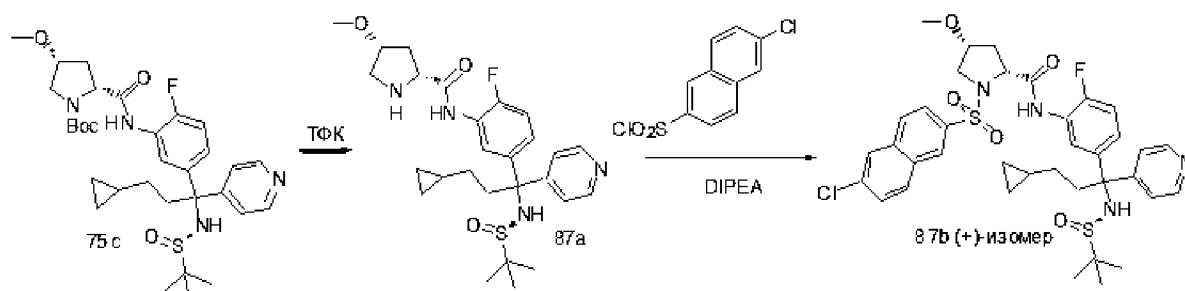
Схема 86



Получение (2R,4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианобензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**86a**)

В результате реакции (2R,4R)-N-(3-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил) фенил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (0,7 г, 1,355 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) с использованием DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль); HATU (0,772 г, 2,032 ммоль) и 3-цианобензойной кислоты (0,25 г, 1,693 ммоль) в соответствии со способом, описанным на схеме 82, получали (2R,4R)-N-(5-((+)-1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил) пропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианобензоил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**86a**) (0,07г, выход 22,4%) в виде грязновато-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,62 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,94–7,80 (м, 3H), 7,69 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40–7,29 (м, 2H), 7,17 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,82–4,65 (м, 1H), 3,99 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,5, 5,9$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=10,3, 5,6$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,33–1,90 (м, 5H), 1,13–0,93 (м, 2H), 0,64 (с, 1H), 0,34 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), $-0,07$ (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,51; МС (ИР+) 542,7 (M+1), МС (ИР-) 540,7 (M-1), 576,6 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = (+) 49,70$ [0,33, MeOH].

Схема 87



Получение (2R, 4R) -1- (6-хлорнафталин-2-илсульфонил) -N- (5- ((S) -3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87b**)

Стадия 1. Получение (2R, 4R) -N- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87a**)

К перемешанному раствору (2R, 4R) -трет-бутил-2- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенилкарбамоил) -4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**75c**) (1 г, 1,623 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (3 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали под вакуумом с получением 1,3 г ТФК соли (2R, 4R) -N- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87a**) в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИР+) 517,3 (M+1), МС (ИР-) 515,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (2R, 4R) -1- (5-хлорнафталин-1-илсульфонил) -N- (5- ((+) -3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87b**)

К перемешанному раствору (2R, 4R) -N- (5- (3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87a**) (0,7 г, 1,355 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,2 мл, 6,775 ммоль), затем 5-хлорнафталин-1-сульфонилхлорид (0,354 г, 1,355 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-2% метанола в этилацетате) с получением (2R, 4R) -1- (6-хлорнафталин-2-илсульфонил) -N- (5- ((S) -3-циклопропил-1- ((R) -1,1-диметилэтилсульфинамидо) -1- (пиридин-4-ил) пропил) -2-фторфенил) -4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**87b**) (0,06 г, 6,96%) в виде

грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44-9,29 (м, 1H), 8,64 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,32-8,21 (м, 2H), 8,17 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,73 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,25-7,11 (м, 2H), 4,39 (дд, $J=9,6$, 2,9 Гц, 1H), 3,87-3,72 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=10,5$, 2,1 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,34-2,07 (м, 3H), 1,97-1,77 (м, 1H), 1,36-1,14 (м, 9H), 1,10-1,03 (м, 3H), 0,93-0,59 (м, 2H), 0,49-0,26 (м, 2H), -0,01 - -0,10 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -130,08; МС (ИР+): 637,7 (M+1, потеря сульфинаминной группы); (ИР-) 635,7 (M-1, потеря сульфинаминной группы), 671,6 (M+Cl, потеря сульфинаминной группы); оптическое вращение: $[\alpha]_D^{25} = (+) 83,28$ [0,305, MeOH].

Пример 88

Анализ активности плазменного калликреина. Влияние соединений по данному изобретению на активность плазменного калликреина определяли с помощью хромогенных субстратов (DiaPharma Group, Inc., Вест-Честер, штат Огайо, США). В указанных экспериментах 2 нМ калликреина (Enzyme Research Laboratories, Саут-Бенд, штат Индиана, США) инкубировали с 80 мкМ S2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-п-нитроанилин) в присутствии или в отсутствие увеличивающихся концентраций соединений по данному изобретению в конечном объеме 200 мкл буфера Tris-HCl (200 mM NaCl; 2,5 mM CaCl_2 ; 50 mM Tris-HCl, pH 7,8).

После инкубации при 30 °C измеряли активность калликреина как изменение поглощения при ОП 405 нм, используя микропланшет-ридер BioTek PowerWave X340 (Винооски, штат Вермонт, США). Данные анализировали с помощью программного обеспечения SigmaPlot (Systat Software, Inc., Сан-Хосе, штат Калифорния, США) (четырепараметрическая логистическая кривая). Значения K_i для ингибиторов определяли по уравнению Ченга-Пруссоффа (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099).

Соединения, описанные в данной заявке, имели значения K_i менее 1 микромоль на литр (мкМ) для фермента плазменного калликреина. См. таблицу 1.

Таблица 1. Измеренные значения K_i для соединений.

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
1p	>100
2a	>100
3a	50-100
4g	50-100
5e	>100
6f	>100
6e	>100
7c	>100
8c	>100
9c	>100
10c	>100
11e	>100
13e	>100
14h	<50
15f	>100
14g	>100
16h	>100

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
17b	50-100
18b	<50
18a	<50
19c	>100
33d	>100
20b	>100
21d	>100
22b	>100
23b	50-100
24b	>100
25b	>100
26b	>100
27b	>100
28b	>100
29e	<50
30a	<50
60a	>100

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
61b	<50
30b	50-100
62c	<50
63g	50-100
64g	<50
65b	<50
37d	<50
36d	>100
31i	<50
32a	<50
32b	>100
34d	<50
35a	50-100
66c	>100
68a	<50
69a	<50
72c	<50

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
70c	<50
71a	<50
67b	>100
38d	<50
39h	<50
40a	<50
47d	50-100
48d	<50
49d	50-100
52d	<50
53d	<50
51b	<50
73a	<50
74a	<50
54g	<50
42l	<50
75e	<50

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
76e	>100
55a	<50
56a	<50
77a	<50
57d	<50
41a	<50
58j	<50
59d	<50
44e	>100
43m	50-100
45c	>100
46k	<50
5d	>100
6d	>100
6c	>100
7b	>100
8b	>100

<u>Соединение</u>	<u>Ki (нМ)</u>
10b	>100
4f	50-100
9b	>100
11d	>100
12b	>100
27a	>100
29d	>100
33b	>100
34b	>100
81h	<50
79a	<50
78a	<50
80c	50-100
82a	>100
83a	>100
84a	>100
85a	>100
86a	> 100
87b	> 100

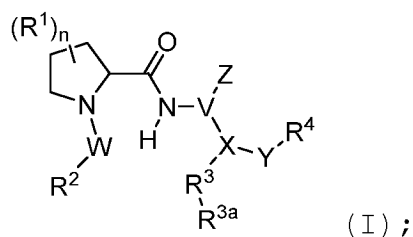
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Изложенное выше письменное описание считается достаточным для обеспечения возможности практического осуществления данного изобретения специалистами в данной области техники. Данное изобретение не ограничено по своему объему приведенными

примерами, поскольку данные примеры предназначены в качестве единичной иллюстрации одного аспекта данного изобретения, и другие функционально эквивалентные варианты реализации входят в объем данного изобретения. Различные модификации данного изобретения, помимо представленных и описанных в данном документе, станут понятны специалистам в данной области техники из изложенного выше описания, и они входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты данного изобретения необязательно охвачены каждым вариантом реализации изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное Формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где, независимо для каждого случая:

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OR}^c$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, галоген, галогеналкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$ или $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$;

W представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

V представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

Z отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$, $-\text{NHS}(\text{O})_p(\text{R}^c)$ и $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^c)$;

X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O}(\text{алкил}))-$, $-\text{C}(\text{N}_3)-$, $-\text{C}(\text{CN})-$, $-\text{C}(\text{NO}_2)-$, $-\text{C}(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a)-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d]-$, $-\text{C}[-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})\text{R}^c]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]-$, $-\text{C}[\text{S}(\text{O})(\text{OR}^c)]-$, $-\text{C}[-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^c)]-$, $-\text{C}[-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d]-$, $-\text{C}(\text{галоген})-$, $-\text{C}(\text{алкил})-$, $-\text{C}((\text{циклоалкил})\text{алкил})-$, $-\text{C}(\text{алкенил})-$, $-\text{C}(\text{алкинил})-$ или $-\text{C}(\text{аралкил})-$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из

галогена, гидроксигруппы, алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, алкокси, арила, гетероарила, арилокси, амино, аминоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, циано, $-\text{NHC}(\text{O})$ алкила, $-\text{SO}_2$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2$ алкила, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{R}^a$, $-\text{OCH}_2\text{R}^a$, $-\text{SCH}_2\text{R}^a$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ или $-\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$;

Y представляет собой связь; или $-\text{Y}-\text{R}^4$ представляет собой необязательно замещенный алкилен- R^4 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})-\text{R}^4$, $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{NHCH}_2-\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{CH}_2-\text{R}^4$, $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{OH})-\text{R}^4$, $-\text{N}((\text{циклоалкил})\text{алкил})-\text{R}^4$, гетероцикл- R^4 , $-\text{OR}^4$, $-\text{OCH}_2-\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SCH}_2\text{R}^4$ или $-\text{SR}^4$;

R^4 представляет собой водород, гидроксигруппу, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, (циклоалкил) алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{алкил})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{алкил})_2$, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{алкил})$, амино или циано; или $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r(\text{CR}^a\text{R}^b)_p$ - конденсирован с 4-положением кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца с необязательными заместителями; или

если R^3 представляет собой фенил, R^4 может представлять собой $-\text{NR}^a-$, конденсированный в орто-положении с X в указанном фениле;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, аралкил, (циклоалкил) алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^c)$ или $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^c и R^d в каждом случае независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, (циклоалкил) алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил, $-\text{C}(\text{O})$ алкил или $-\text{S}(\text{O})_p(\text{алкил})$; или R^c и R^d могут вместе образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

r равен 0, 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число от 0 до 6; и

p равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OR}^c$, алкил, арил, галогеналкил или циклоалкил;

Z отсутствует или представляет один или несколько атомов галогена;

X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$ или $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и циано;

$-\text{Y}-\text{R}^4$ представляет собой $-\text{алкилен}-\text{R}^4$ или $-\text{N}(\text{алкил})-\text{R}^4$;

R^4 представляет собой циклоалкил.

3. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, галогеналкил, циклоалкил или арил.

4. Соединение по п.3, где n равен 1; и

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$.

5. Соединение по п.3, где n равен 2; и два заместителя R^1 являются геминальными.

6. Соединение по п.5, где R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, циклопропил или фенил.

7. Соединение по п.5, где:

(а) один R^1 представляет собой $-\text{OH}$ или $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$; и другой R^1 представляет собой арил или циклоалкил;

(б) один R^1 представляет собой $-\text{OH}$ или $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$; и другой R^1 представляет собой алкил или галогеналкил; или

(с) оба R^1 представляют собой галоген.

8. Соединение по п.5, где:

(а) один R^1 представляет собой $-\text{OH}$ или $-\text{OCH}_3$; и другой R^1 представляет собой фенил или циклопропил;

(б) один R^1 представляет собой $-\text{OH}$ или OCH_3 ; и другой R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

9. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой арил или гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями,

выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила.

10. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой (галоген)арил или (галоген)гетероарил.

11. Соединение по п.10, где R^2 представляет собой фенил, пиридил или тиофенил, замещенный одним галогеном.

12. Соединение по п.1, где V представляет собой необязательно замещенный арил.

13. Соединение по п.12, где Z представляет собой галоген или отсутствует.

14. Соединение по п.12, где Z представляет собой один галоген.

15. Соединение по п.1, где X представляет собой $-\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$ или $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$.

16. Соединение по п.15, где X представляет собой $-\text{C}(\text{NH}_2)-$; $-\text{C}(\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})-$; $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})-$, где p равен 1 или 2; или $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}))-$.

17. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-\text{NO}_2$, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила.

18. Соединение по п.17, где R^3 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-\text{NO}_2$, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила.

19. Соединение по п.17, где R^{3a} отсутствует или представляет собой циано или (C_1-C_6) алкил.

20. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-\text{алкилен}-\text{R}^4$ или $-\text{NH}-\text{R}^4$.

21. Соединение по п.20, где R^4 представляет собой циклоалкил или (циклоалкил) (C_1-C_6) алкил.

22. Соединение по п.1, где:

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, фенил или циклопропил;

R^2 представляет собой замещенный фенил или пиридил, замещенный одним хлором;

R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано и $-CH_3$;

V представляет собой необязательно замещенный фенил;

$Y-R^4$ представляет собой CH_2CH_2 -циклопропил или $-NHCH_2$ -циклопропил;

X представляет собой $-C(NH_2)-$, $-C(NH(R^c))-$, $-C(NHS(O)_pR^c)-$ или $-C(NHC(O)R^c)-$;

Z представляет собой галоген; и

R^c представляет собой алкил.

23. Соединение по п.22, где:

Z представляет собой один F или отсутствует.

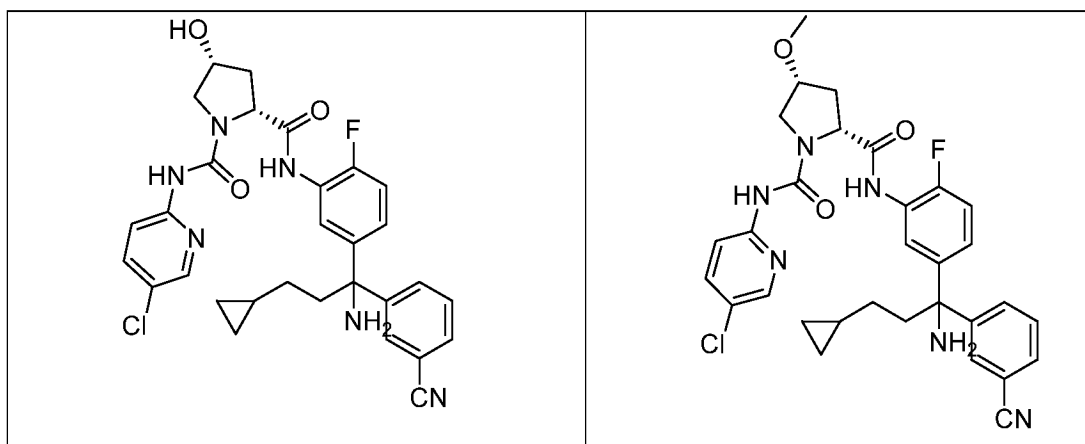
24. Соединение по п.22, где n равен 1; и

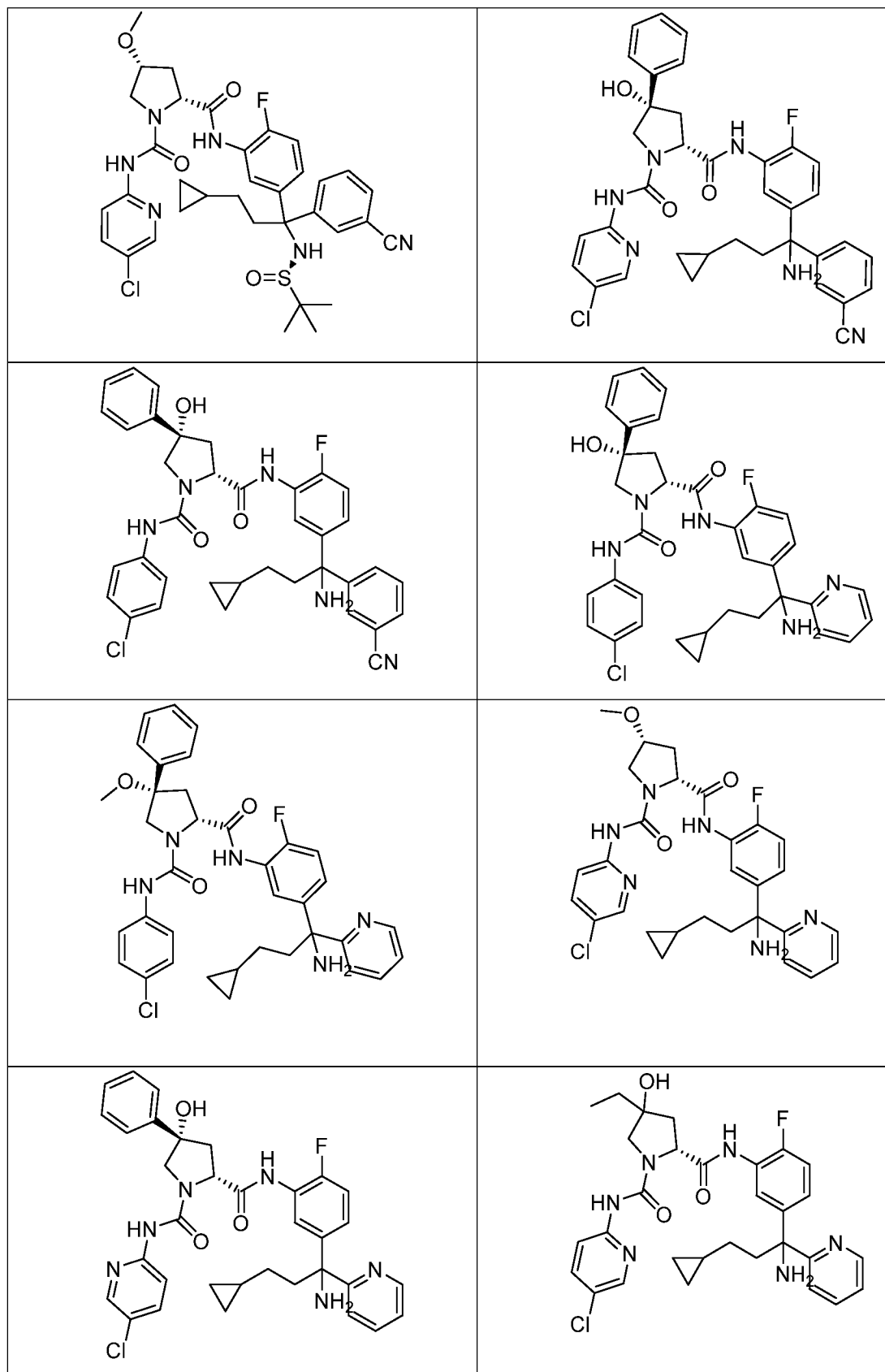
R^1 представляет собой $-OCH_3$ or $-OCH_2CH_3$.

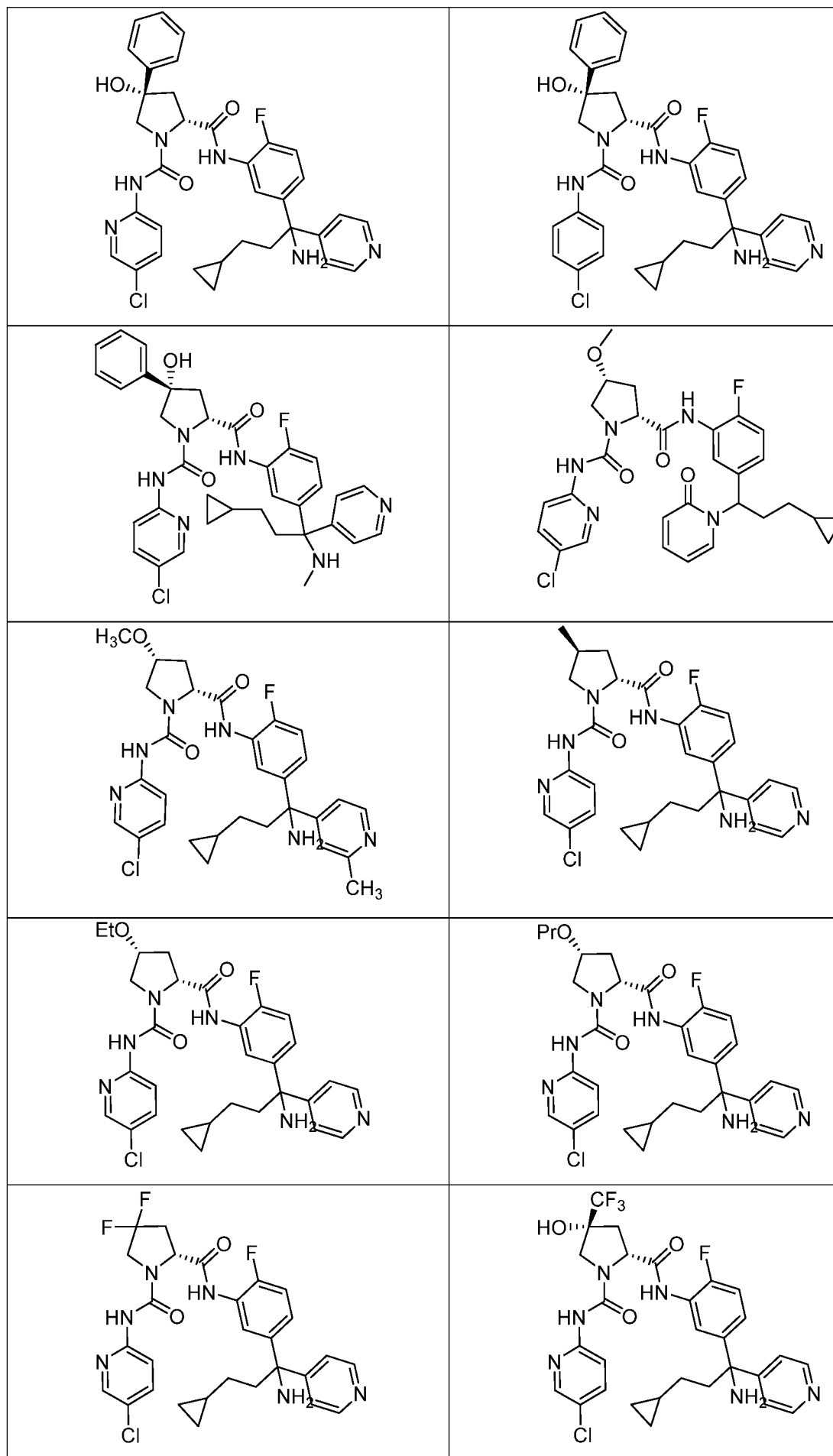
25. Соединение по п.22, где n равен 2; и два R^1 являются геминальными.

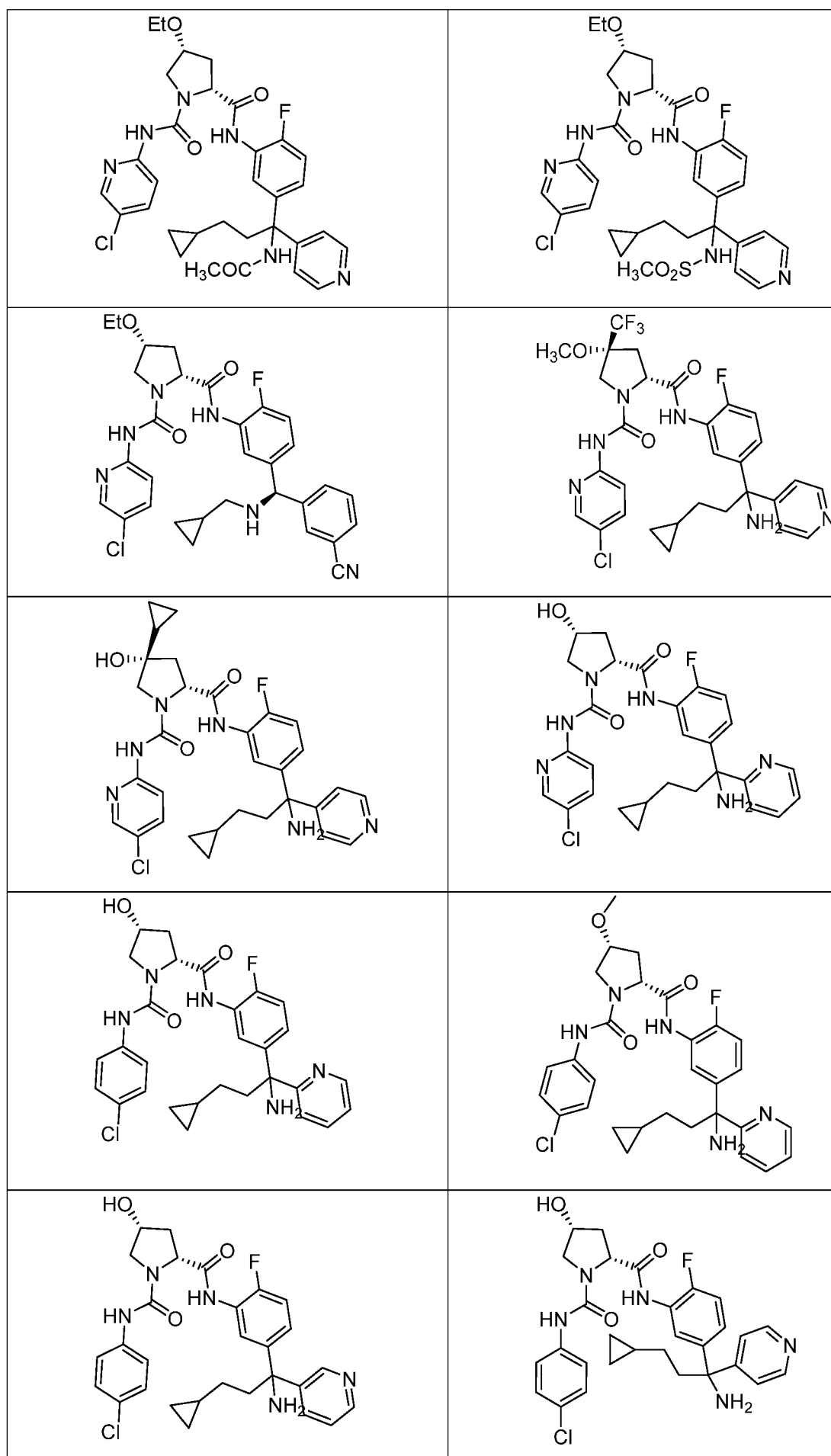
26. Соединение по п.25, где R^1 представляет собой $-OH$, $-OCH_3$, $-CF_3$ или фенил.

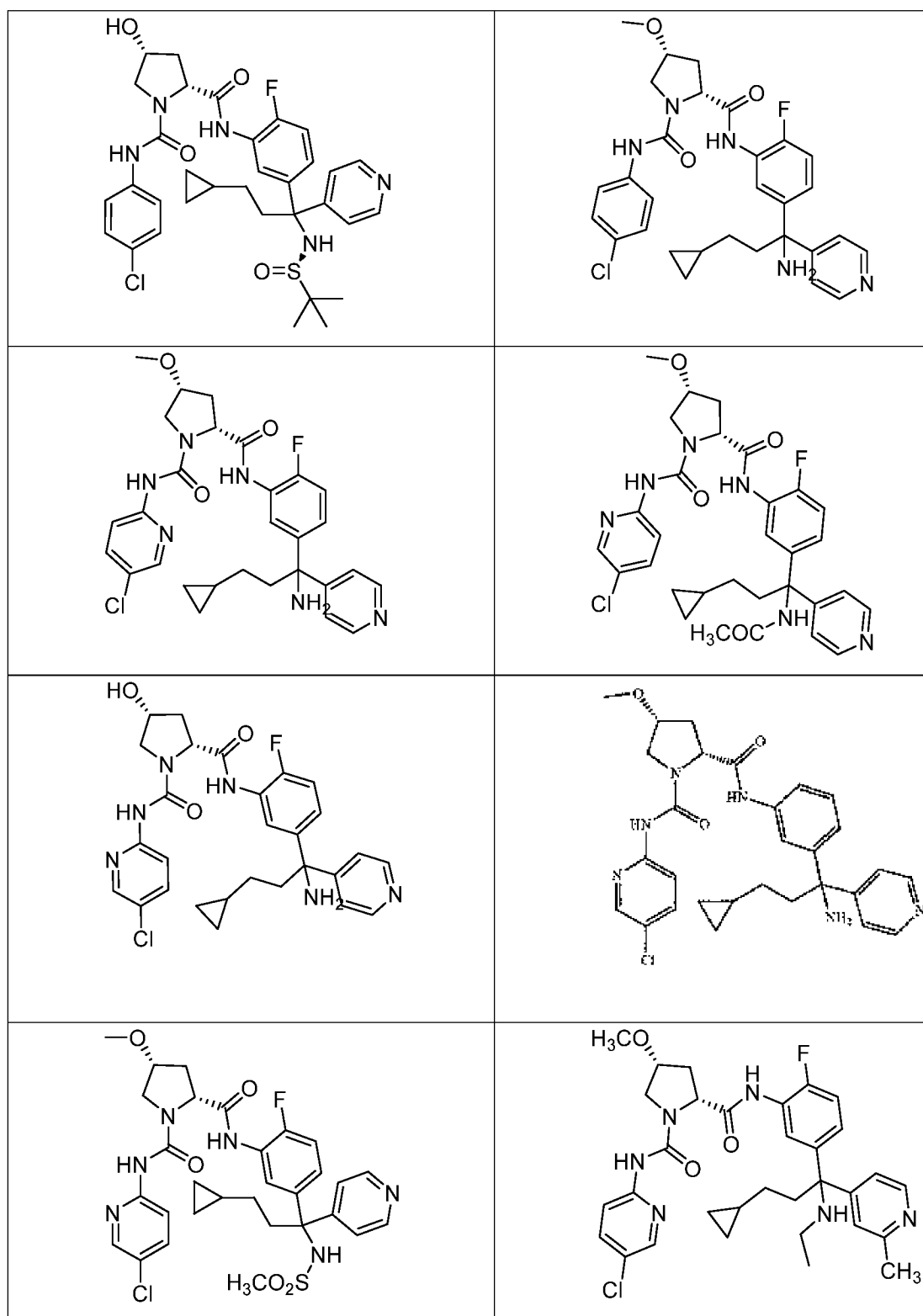
27. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

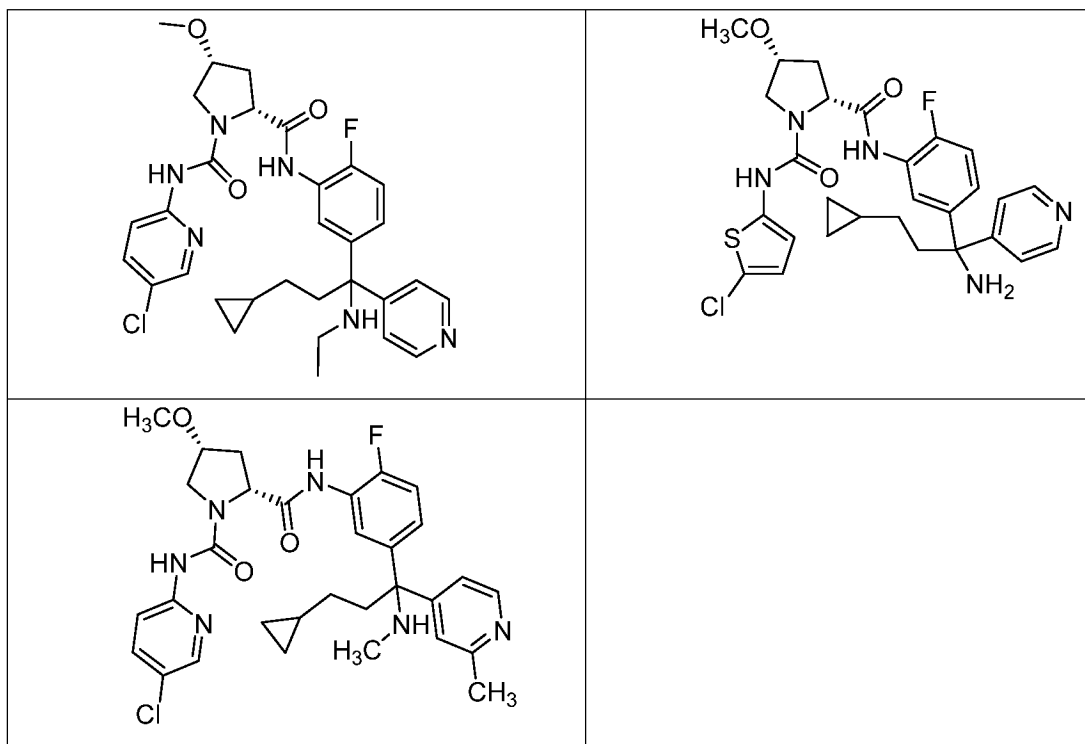












28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-27; и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью плазменного калликреина, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния после фибринолитического лечения, стенокардии, отека, ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови при сердечно-легочном шунтировании, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической дегенерации желтого пятна, возрастного отека желтого пятна, возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативной ретинопатии, невропатии, гипертензии, отека головного мозга, повышенной экскреции альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

30. Способ по п.29, где заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой ангионевротический отек.

31. Способ по п.30, где соединение представляет собой соединение по п.27.

32. Способ по п.29, где заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазменного калликреина, представляет собой наследственный ангионевротический отек.

33. Способ по п.32, где соединение представляет собой соединение по п.27.

34. Способ предотвращения наследственного ангионевротического отека, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

35. Способ по п.34, где соединение представляет собой соединение по п.27.

По доверенности

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/54619

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 26-52, 54-66
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/54619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/519, C07D 405/12, A61K 31/4439 (2016.01)

CPC - A61K 45/06, C07D 487/04, A61K 31/519, C07D 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 31/519, C07D 405/12, A61K 31/4439 (2016.01)

CPC: A61K 45/06, C07D 487/04, A61K 31/519, C07D 401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase; Keyword limited: plasma kallikrein; klkb1/klkb-1/klkbl/klkb-l/klkb 1; prekallikrein; factor xa; serine protease inhibitor; erihaxaban;prolin/pyrrolidin/carboxamid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7,407,972 B2 (EDMUNDS) 5 August 2008 (05.08.2008), entire document, especially: col 49, In 32-48; col 151, In 50-67, Example 19; col 157, In 50-67, Example 22; col 178, In 46-67, Example 45; col 198, In 10-30, Example 85; col 203, In 10-33, Example 97; col 207, In 1-26, Example 105; col 207, In 35-60, Example 106; col 231, In 49-67, Example 150; col 253, In 29-56, Example 181.	1-17, 19-24 -----
Y		18, 25, 53
Y	PINTO et al. "Factor Xa Inhibitors: Next-Generation Antithrombotic Agents", J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, pp 6243-6274, entire document, especially: pg6251, Figure 9, apixaban; pg 6252, Figure 11, Compound 41; pg 6254, Figure 17, Compound 92; pg 6255, Figure 19, Compound 104; pg 6256, Figure 21, Compound 122.	18, 25, 53
A	US 8,129,373 B2 (TSAKLAKIDIS et al.) 6 March 2012 (06.03.2012), entire document	1-25, 53
A	VAN HUIJS et al. "Exploration of 4,4-disubstituted pyrrolidine-1,2-dicarboxamides as potent, orally active Factor Xa inhibitors with extended duration of action", Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 17, pp 2501-2511, entire document.	1-25, 53

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2016

Date of mailing of the international search report

24 JAN 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774