(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291043 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.25

(22) Дата подачи заявки
2020.10.06

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4245*** (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) АРИЛМЕТИЛЕНОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БЛОКАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv1.3 СЕМЕЙСТВА SHAKER

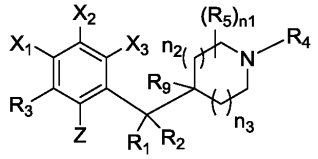
(31) **62/911,655**
(32) **2019.10.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/054352**
(87) **WO 2021/071806 2021.04.15**

(71) Заявитель:
ДИ.И. ШОУ РЕСЕРЧ, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Джорданетто Фабрицио (US), Дженсен Мортен Остергорд (DK), Джогини Вишванатх (IN), Сноу Роджер Джон (US)

(74) Представитель:
Голышко Н.Т. (RU)

(57) Описано соединение, имеющее формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители соответствуют тому, что определено в настоящем документе. Также описаны включающие их фармацевтические композиции и способ их применения.

202291043 A1

202291043 A1

АРИЛМЕТИЛЕНОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БЛОКАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv1.3 СЕМЕЙСТВА SHAKER

[0001] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/911,655, поданной 7 октября 2019 года, содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ путем ссылки.

[0002] Описание изобретения к настоящему патенту содержит материалы, защищенные авторским правом. Обладатель авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения патентного документа или описания изобретения к настоящему патенту в том виде, в котором они приведены в патентном фонде или реестре Бюро по патентам и товарным знакам США, однако, в остальном сохраняет за собой все авторские права.

ВКЛЮЧЕНИЕ В ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СВЕДЕНИЙ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0003] Все документы, на которые в настоящей заявке приводится ссылка, в полном объеме включены в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Изобретение в целом относится к фармакологии. В частности, изобретение относится к соединениям и веществам, используемым в качестве таких лекарственных препаратов, как блокаторы калиевых каналов.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Потенциал-зависимые калиевые (K^+) каналы Kv1.3 экспрессированы в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), центральной нервной системе и других тканях и регулируют множество физиологических процессов, таких как высвобождение нейромедиаторов, частота сердечных сокращений, секреция инсулина и возбудимость нейронов. Калиевые каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал и тем самым косвенно влиять на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти (Т-лимфоцитах). Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами нескольких патологических состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет I-го типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При активации эффекторные Т-клетки памяти увеличивают экспрессию калиевого канала Kv1.3. Среди В-клеток человека наивные и ранние В-клетки памяти экспрессируют небольшое количество калиевых каналов Kv1.3, когда они находятся в покое. И наоборот, изотип-переключенные В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3.

Кроме того, канал Kv1.3 улучшает гомеостаз кальция, необходимый для активации клетки, опосредованной рецептором Т-клетки, транскрипции генов и пролиферации (Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol (Направления в иммунологии).*, 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такие функции, как кальциевая сигнализация, выработка цитокинов (интерферон гамма, интерлейкин 2) и пролиферация клеток.

[0006] Аутоиммунные заболевания относятся к группе нарушений, возникающих в результате повреждения тканей, вызванного атакой собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как например, при рассеянном склерозе и сахарном диабете I-го типа, либо несколько органов, как например, в случае ревматоидного артрита и системной красной волчанки. В этом случае обычно проводят паллиативное лечение с использованием противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, которые могут иметь серьезные побочные эффекты. Потребность в более эффективных методах лечения привела к поиску лекарственных препаратов, способных избирательно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Считается, что такие блокаторы способны ослаблять симптомы аутоиммунных заболеваний без ущерба для защитной реакции иммунной системы. Эффекторные Т-клетки памяти (ТКП) экспрессируют большое количество каналов Kv1.3, от которых зависит их функция. *In vivo* блокаторы каналов Kv1.3 парализуют ТКП в очагах воспаления и предотвращают их реактивацию в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность в лимфатических узлах наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти. Подавление функции этих клеток путем селективного блокирования канала Kv1.3 обеспечивает возможность для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Причиной рассеянного склероза (РС) является аутоиммунное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Его симптомы включают мышечную слабость и паралич, которые оказывают серьезное влияние на качество жизни пациентов. Рассеянный склероз прогрессирует очень быстро и непредсказуемо и в конечном итоге приводит к смерти. Канал Kv1.3 также сильно экспрессирован в аутореактивных эффекторных Т-клетках памяти у пациентов с рассеянным склерозом (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). Успешное лечение рассеянного склероза при экспериментальном моделировании на животных проводили с использованием блокаторов канала Kv1.3.

[0008] Таким образом, соединения, являющиеся селективными блокаторами каналов Kv1.3, являются потенциальными лекарственными препаратами, выступающими в качестве иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривается в качестве терапевтической мишени при лечении ожирения и для повышения чувствительности периферических тканей к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эти соединения также могут использоваться для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных заболеваний.

[0009] Тубулоинтерстициальный фиброз представляет собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на паренхиме почек, приводящее к ухудшению функции почек и способствующее возникновению хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности, нефрита и воспаления почечных клубочков, а также является частой причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Сверхэкспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может способствовать их пролиферации, приводящей к хроническому воспалению и чрезмерной стимуляции клеточного иммунитета, которые являются фоновой патологией для возникновения этих заболеваний почек и факторами, способствующими прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Ингибирование токов канала Kv1.3 в лимфоцитах подавляет пролиферацию лимфоцитов почек и уменьшает прогрессирование почечного фиброза (Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm. (Медиаторы воспаления)*, 1-12).

[0010] Каналы Kv1.3 также играют определенную роль в гастроэнтерологических заболеваниях, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона. Язвенный колит – это хроническое ВЗК, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и выработкой цитокинов. Язвенный колит может ухудшить качество жизни и привести к опасным для жизни осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4 и CD8 положительных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с ЯК были связаны с выработкой провоспалительных соединений при ЯК в активной фазе. Считается, что каналы Kv1.3 служат маркером активной фазы заболевания, и фармакологическая блокада может явиться новой иммуносупрессорной стратегией при ЯК. Для многих пациентов существующих схем лечения ЯК, включая кортикостероиды, салицилаты и реагенты против ФНО-α, недостаточно (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона – это разновидность ВЗК, которая может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта. Считается, что болезнь Крона возникает в результате

воспаления кишечника – процесса, управляемого Т-клетками и инициируемого в большинстве случаев безопасными бактериями. Таким образом, при лечении болезни Крона можно использовать ингибирование канала Kv1.3.

[0011] Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессированы в микроглии; здесь канал участвует в выработке воспалительных цитокинов и оксида азота, а также в опосредованном микроглией уничтожении нейронов. У людей сильная экспрессия канала Kv1.3 была обнаружена в микроглии в лобном отделе коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и на $CD68^{+}$-клетках при поражении головного мозга рассеянным склерозом. Было высказано предположение о том, что блокаторы каналов Kv1.3 воздействуют преимущественно на вредные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессированы на активированной микроглии в пораженном инфарктом мозге грызунов и человека. Более высокая плотность тока в канале Kv1.3 наблюдается в микроглии, изолированной в острой форме из пораженного инфарктом полушария, чем в микроглии, изолированной из контралатерального полушария мышиной модели инсульта (Chen Y.J., *et al.*, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.,* 147-161).

[0012] Экспрессия каналов Kv1.3 повышена в микроглии головного мозга человека с болезнью Альцгеймера; это позволяет предположить, что канал Kv1.3 является патологически значимой микроглиальной мишенью при болезни Альцгеймера (Rangaraju S., *et al.*, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). Растворимый AβO усиливает активность микроглиальных каналов Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для AβO-индуцированной микроглиальной провоспалительной активации и нейротоксичности. Экспрессия/активность канала Kv1.3 повышена в мозге трансгенных животных с болезнью Альцгеймера и человека с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое воздействие на микроглиальные каналы Kv1.3 может влиять на синаптическую пластичность гиппокампа и уменьшать отложение амилоида у мышей APP/PS1. Таким образом, канал Kv1.3 может служить терапевтической мишенью для лечения болезни Альцгеймера.

[0013] Блокаторы каналов Kv1.3 могут также использоваться для уменьшения патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ишемический инсульт, при котором активированная микроглия в значительной степени способствует развитию повторного инфаркта.

[0014] Экспрессия канала Kv1.3 связана с контролем пролиферации в нескольких типах клеток, апоптозом и жизнестойкостью клеток. Эти процессы имеют крайне важное значение для прогрессирования рака. В данном контексте каналы Kv1.3, расположенные

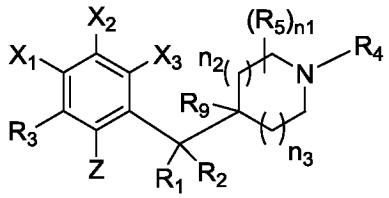
во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax (Serrano-Albarras, A., *et al.*, 2018, *Expert Opin. Ther. Targets (Мнение экспертов о терапевтических мишенях)*, 101-105). Таким образом, блокаторы каналов Kv1.3 могут использоваться в качестве противоопухолевых препаратов.

[0015] Известно, что ряд пептидных токсинов с многократными дисульфидными мостиками из пауков, скорпионов и анемонов блокирует каналы Kv1.3. Было разработано несколько избирательно и сильно действующих пептидных блокаторов канала Kv1.3. Синтетическое производное токсина анемоны Stichodactyla (shk) с аминокислотой не природного происхождения (shk-186) является самым передовым пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность на доклинических моделях и в настоящее время участвует в первой фазе клинических испытаний для лечения псориаза. Shk способен подавлять пролиферацию клеток ТКП, улучшая состояние в животных моделях рассеянного склероза. К сожалению, Shk также связывается с близкородственным подтипом канала Kvi, расположенным в ЦНС и сердце. Существует необходимость в создании избирательных к каналу Kv1.3 блокаторах, чтобы исключить потенциальную кардио- и нейротоксичность. Кроме того, малые пептиды, такие как shk-186, быстро выводятся из организма после введения, что приводит к короткому периоду полураспада и необходимости частого введения. Таким образом, для лечения хронических воспалительных заболеваний необходимо разработать избирательные к каналу Kv1.3 блокаторы длительного действия.

[0016] Таким образом, сохраняется потребность в разработке принципиально новых лекарственных препаратов в качестве блокаторов каналов Kv1.3.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩЕСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

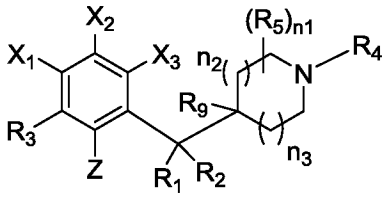
[0017] Одним объектом изобретения являются соединения, используемые в качестве блокаторов калиевых каналов, которые имеют структуру, соответствующую формуле I,



I , , с различными заместителями. Соединения, имеющие формулу I, описанную в настоящем документе, способны блокировать калиевые каналы Kv1.3 (K^+) и могут использоваться для лечения различных заболеваний. В настоящем документе также приведено описание способов синтеза этих соединений. Лекарственные вещества и способы их применения, описанные в настоящем документе, используются

для лечения заболеваний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, лекарственные вещества и способы лечения применяются в медицинской практике, в том числе, в качестве активных лекарственных веществ и способов лечения рака, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических заболеваний, нарушений обмена веществ, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек или их сочетания.

[0018] Другим объектом изобретения является соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль,



I ;

в которой:

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C=O)R_a$;

X_1 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом, циклоалкенилом или галогенированным циклоалкилом;

X_2 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом или галогенированным циклоалкилом;

X_3 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом;

или X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

или X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_3 является H, галогеном или алкилом;

или X_1 и R_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_1 и R_2 каждый независимо является H, алкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, или $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$; или R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо;

R_4 является H, алкилом, галогенированным алкилом, необязательно замещенным циклоалкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкилом-алкилом;

в каждом случае R_5 независимо является H, алкилом, циклоалкилом или оксогруппой;

или две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо;

или две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода;

в каждом случае R_6 и R_7 независимо являются H, алкилом или циклоалкилом;

в каждом случае R_a и R_b независимо являются H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом; или R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_c и R_d независимо являются H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых самостоятельно является галогеном, OR_8 или $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно

замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом; или R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_8 независимо является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом; или две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

R_9 является H, алкилом, галогеном или $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$;

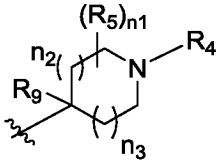
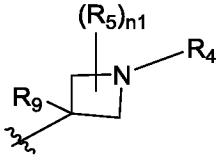
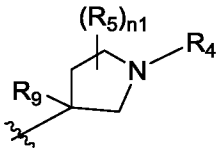
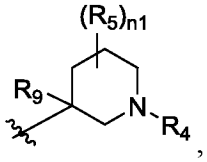
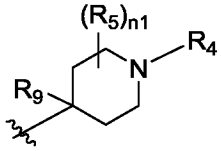
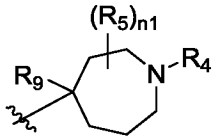
алкил, циклоалкил, спироалкил, бициклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, R_b, R_c и R_d в соответствующих случаях необязательно замещены 1-4 заместителями, каждый из которых самостоятельно выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)C_{1-4}$алкила, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы в зависимости от валентности;

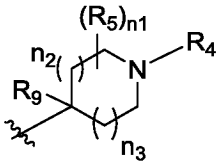
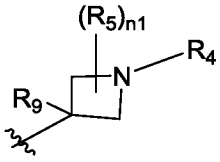
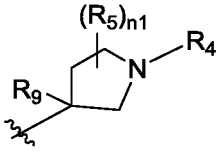
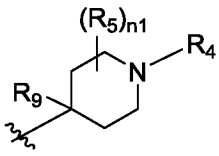
в каждом случае n_1 независимо является целым числом от 0 до 3 в зависимости от валентности;

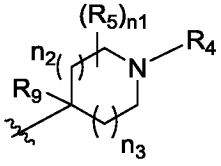
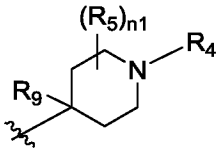
в каждом случае n_2 и n_3 независимо являются целыми числами от 0 до 2; и

в каждом случае n_4 независимо является целым числом от 0 до 3.

[0019] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения n_2 и n_3 в каждом случае независимо являются целыми числами от 0 до 1.

[0020] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения фрагмент формулы  имеет структуру  ,  ,  ,  или  .

[0021] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения фрагмент формулы  имеет структуру  ,  или  .

[0022] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения фрагмент формулы  имеет структуру  .

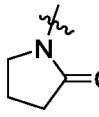
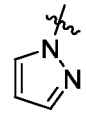
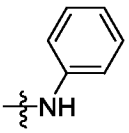
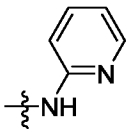
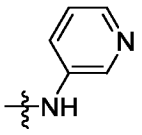
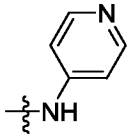
[0023] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются H или алкилом.

[0024] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$ или $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$.

[0025] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются OR_a или NR_aR_b.

[0026] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо.

[0027] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения каждый из R_1 и R_2 по отдельности является H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, NHMe, NMe_2, CH_2NH_2,

$CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me,  ,  ,  ,  ,  или  .

[0028] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является H, алкилом, галогенированным алкилом или циклоалкилом.

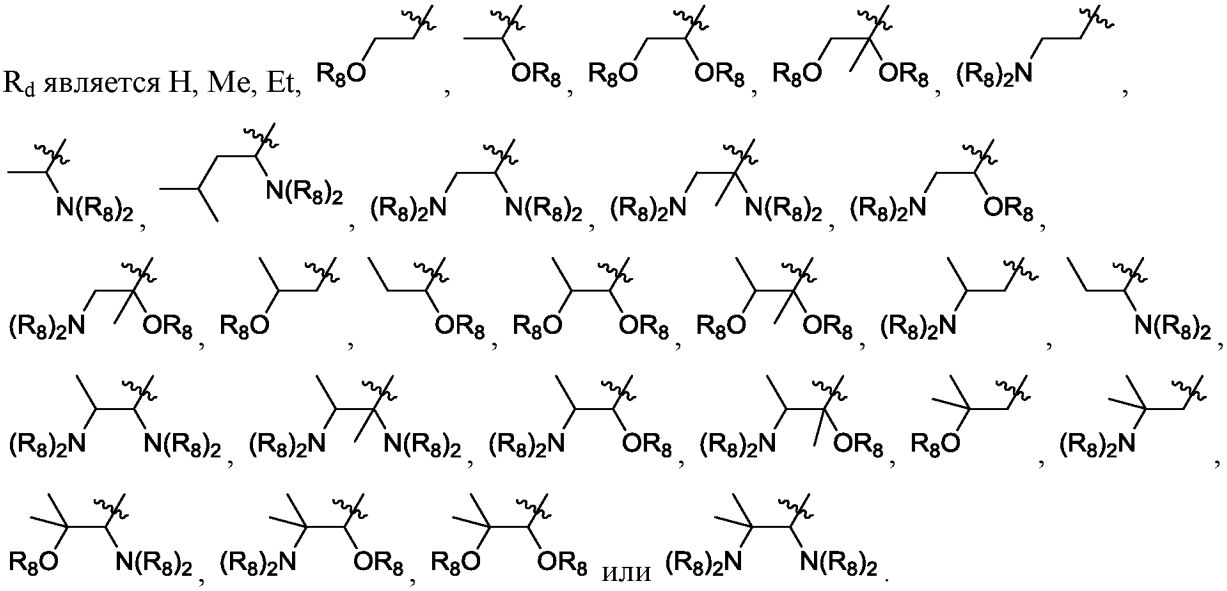
[0029] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является H, Me или фторированным этилом.

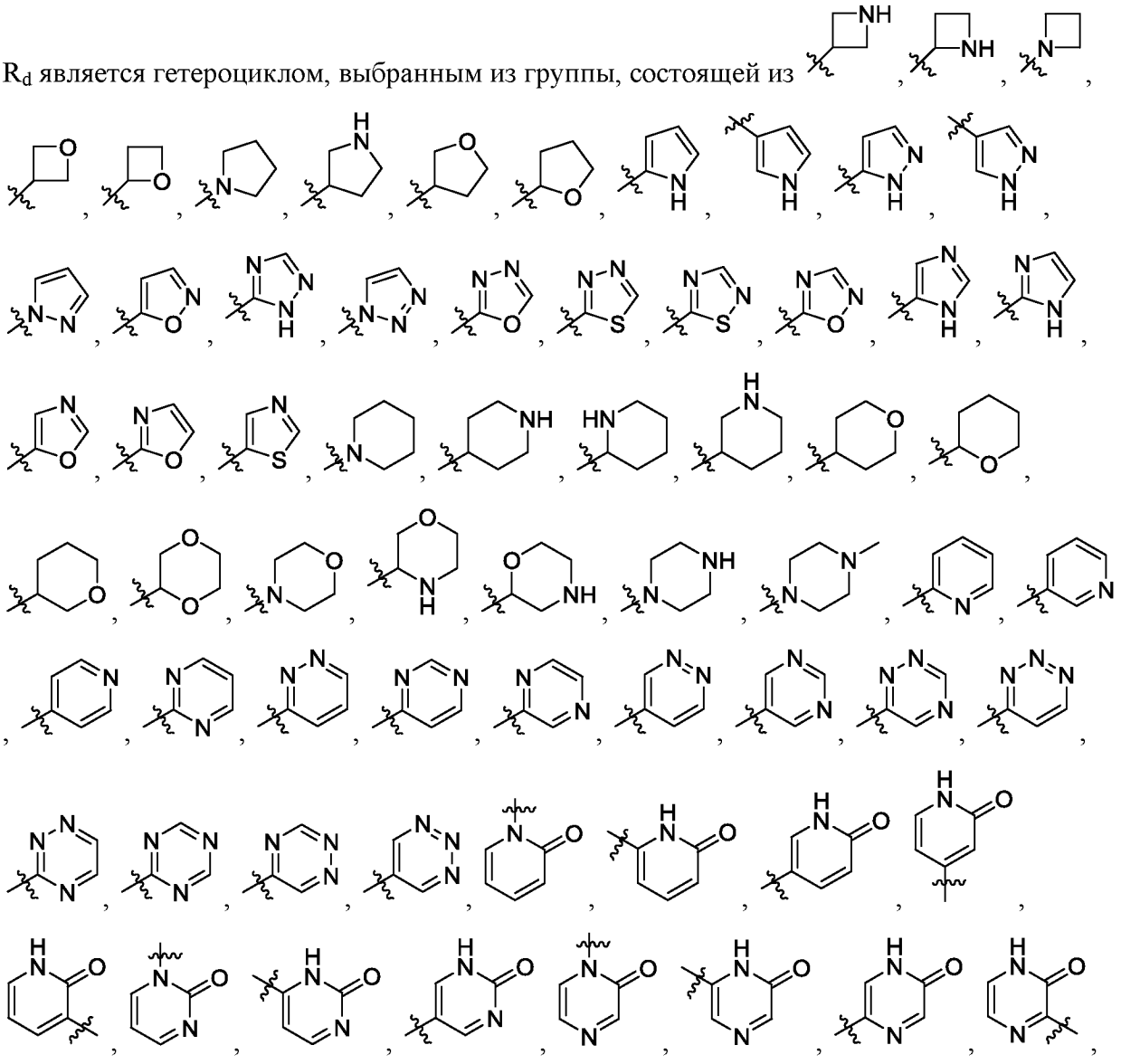
[0030] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COR_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$ или $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$.

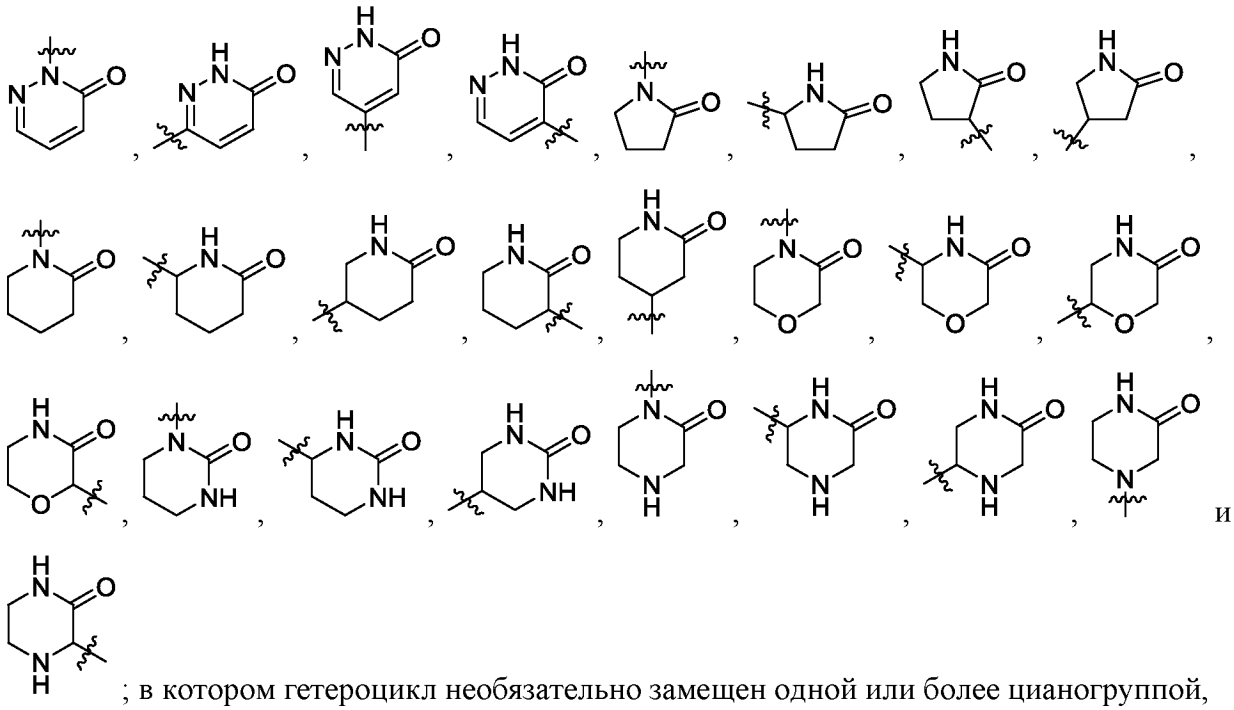
[0031] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является $(CR_6R_7)_2OR_c$, $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $COOR_c$, $(CR_6R_7)_{1-2}NR_c(C=O)R_d$, $(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$.

[0032] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OMe$, (C=O)H, (C=O)Me, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2OMe$, (C=O)Et, (C=O)Ph, (C=O)изопропилом, $(C=O)NH_2$, (C=O)NHMe, $(C=O)NMe_2$, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$, $(C=O)(C=O)NMe_2$, (C=O)OMe, SO_2Me, SO_2Et, SO_2CH_2OH, SO_2CH_2OMe, SO_2NH_2, SO_2NHMe или SO_2NMe_2.

[0033] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$ или SO_2R_c; и в котором R_c выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкила, замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного бициклоалкила, необязательно замещенного спироалкила, необязательно замещенного насыщенного гетероцикла, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -алкил-арила, необязательно замещенного -алкил-гетероарила, необязательно замещенного -алкил-гетероцикла, необязательно замещенного -алкил-циклоалкила и необязательно замещенного -циклоалкил-алкила.

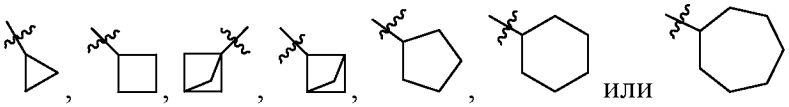
[0034] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d является H, Me, Et, 

[0035] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из 

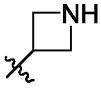
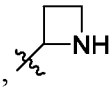
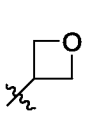
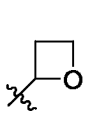
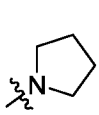
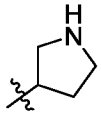
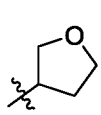
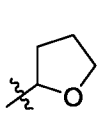
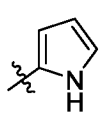
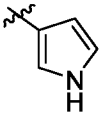
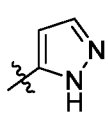
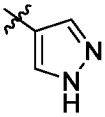
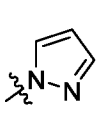
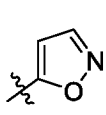
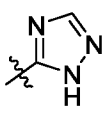
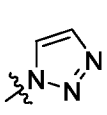
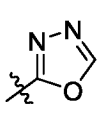
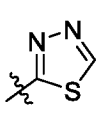
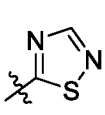
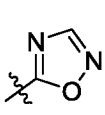
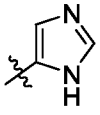
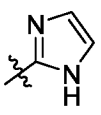
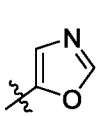
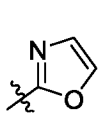
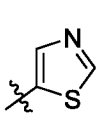
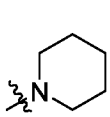
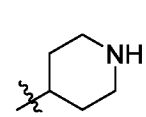
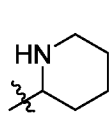
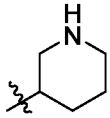
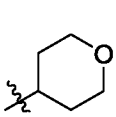
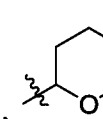
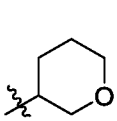
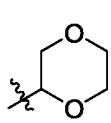
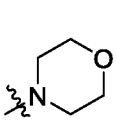
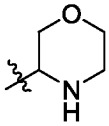
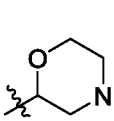
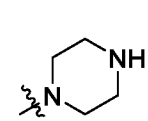
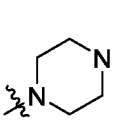
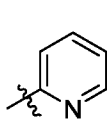


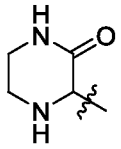
; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

[0036] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c является циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

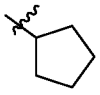
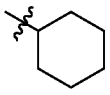
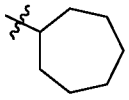
[0037] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c является  , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

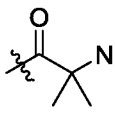
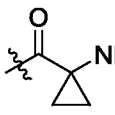
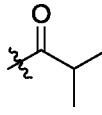
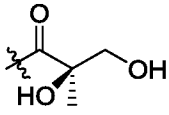
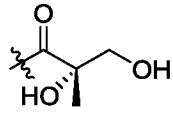
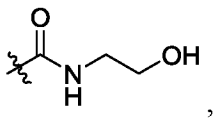
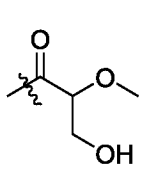
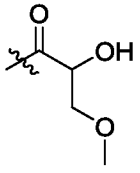
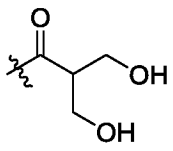
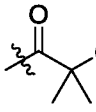
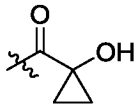
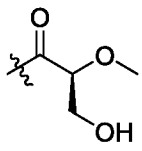
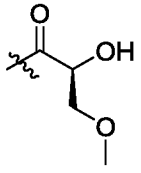
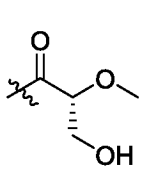
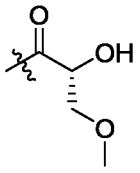
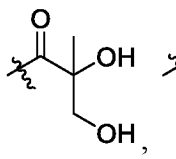
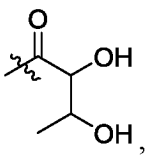
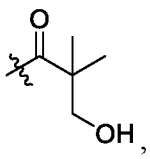
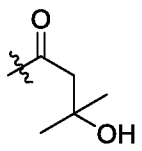
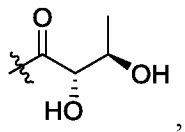
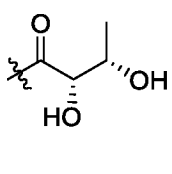
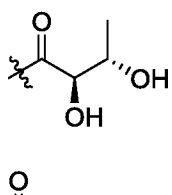
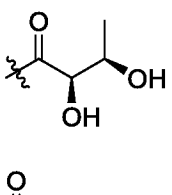
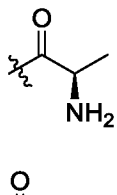
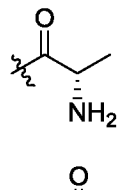
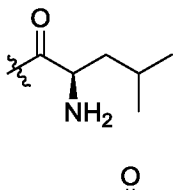
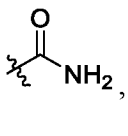
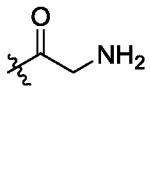
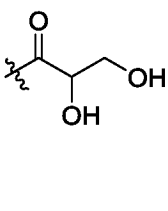
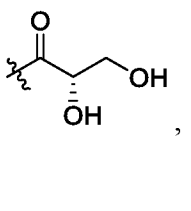
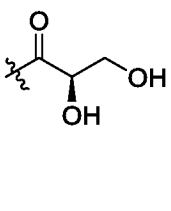
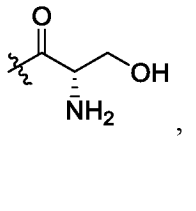
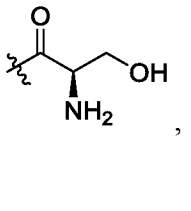
[0038] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является необязательно замещенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом.

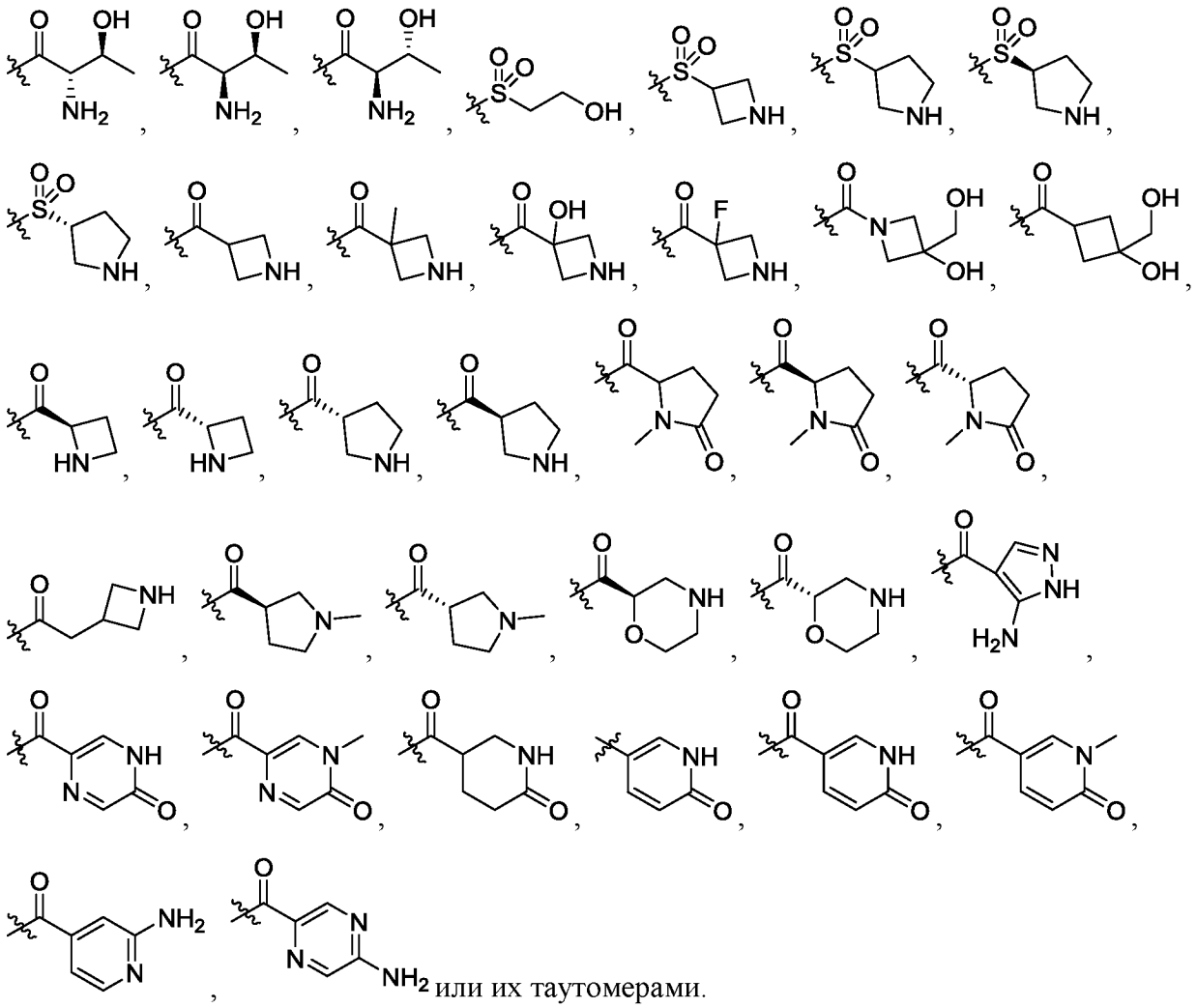
[0039] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и


; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

[0040] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является циклоалкилом, необязательно замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0041] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является , , , ,  ,  или  , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0042] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_4 является  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



или их таутомерами.

[0043] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_5 является H, алкилом или циклоалкилом.

[0044] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_5 является оксогруппой.

[0045] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода.

[0046] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо.

[0047] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, один из R_a и R_b является H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом.

[0048] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный

гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

[0049] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_6 и R_7 в каждом случае независимо являются H или алкилом.

[0050] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_9 является H, алкилом или галогеном.

[0051] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_9 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$.

[0052] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_9 является H, F или OH.

[0053] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения Z является OR_a, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$.

[0054] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения Z является OH, OMe, NH_2, NHMe или NMe_2.

[0055] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения Z является OH.

[0056] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_1 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом.

[0057] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_1 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl.

[0058] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_1 является Me или Cl.

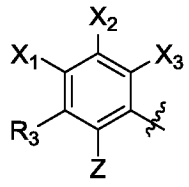
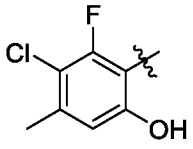
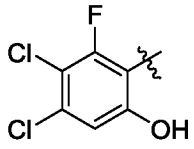
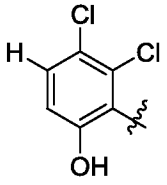
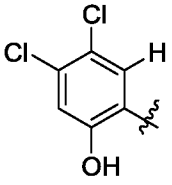
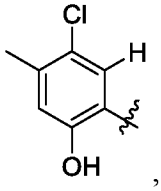
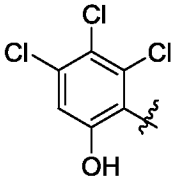
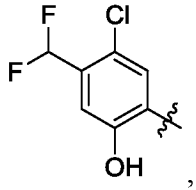
[0059] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_2 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом.

[0060] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_2 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl.

[0061] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_2 является Cl.

[0062] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_3 является H, F, Cl, Br, фторированным алкилом или алкилом.

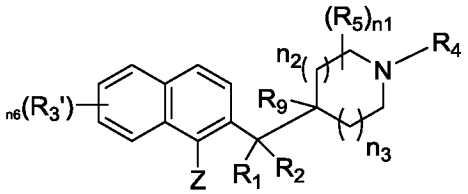
[0063] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_3 является H, F, Cl или CF_3.

[0064] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения фрагмент формулы  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  ,  или  , каждый из которых замещен радикалом R_3.

[0065] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_3 является H или алкилом.

[0066] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_3 является галогеном.

[0067] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения соединение имеет структуру, соответствующую формуле II,



II ;

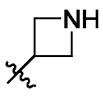
в каждом случае R_3 независимо является H, галогеном или алкилом; и

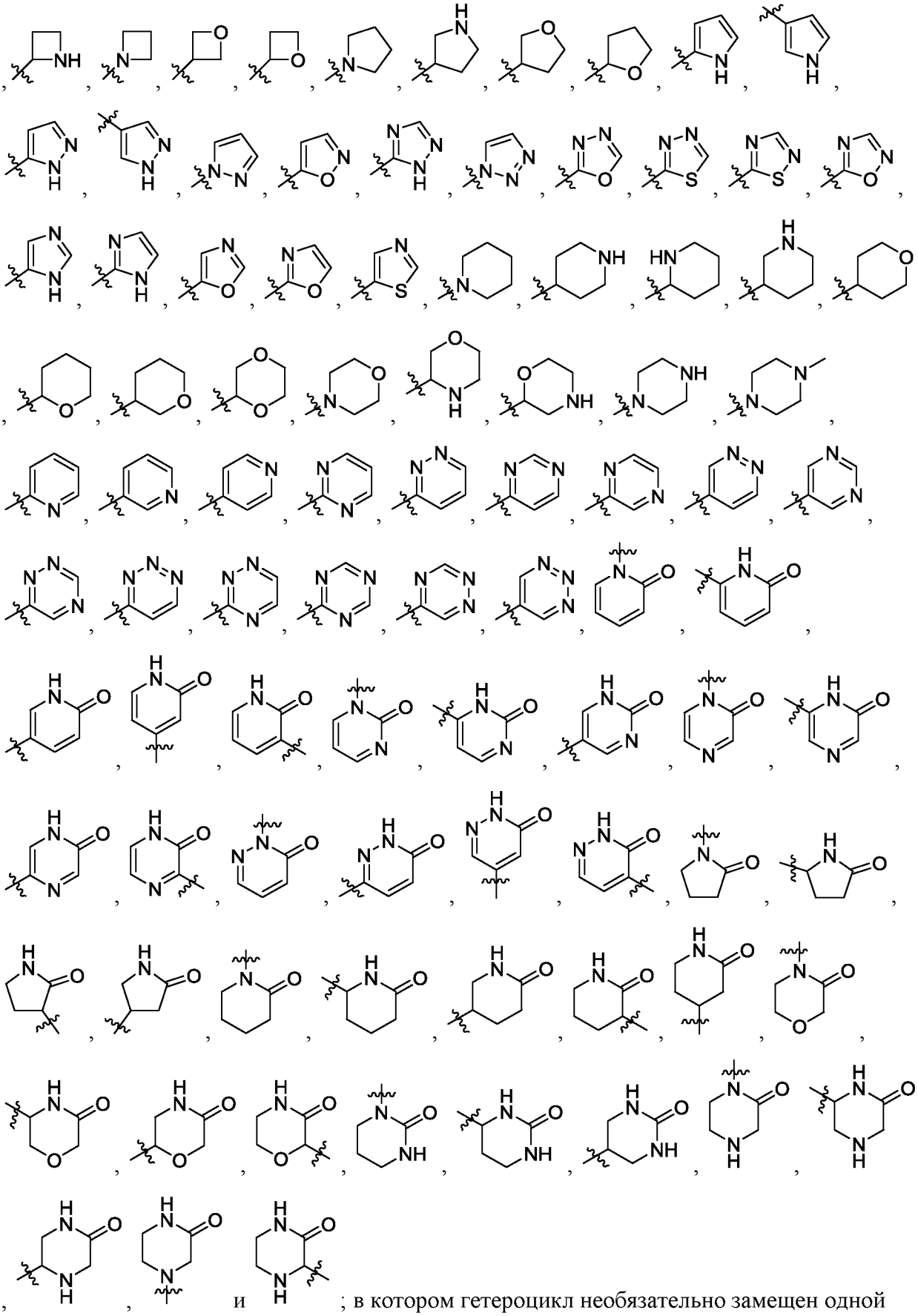
n_6 является целым числом от 0 до 2.

[0068] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_3 является H или алкилом.

[0069] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_3 является галогеном.

[0070] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_8 является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом.

[0071] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_8 является H, Me, Et, Pr, Bu или гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из 



; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным

циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

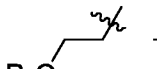
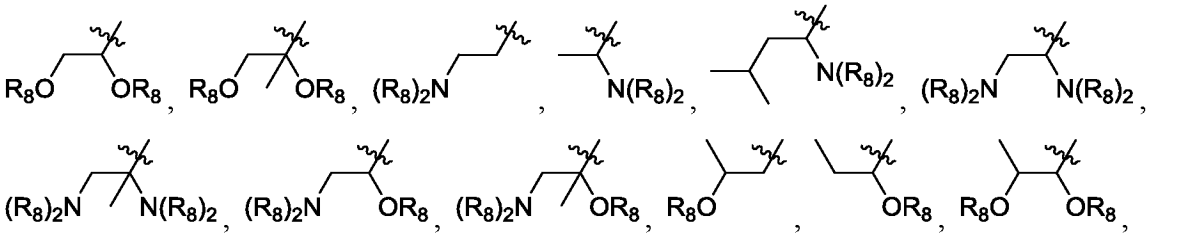
[0072] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

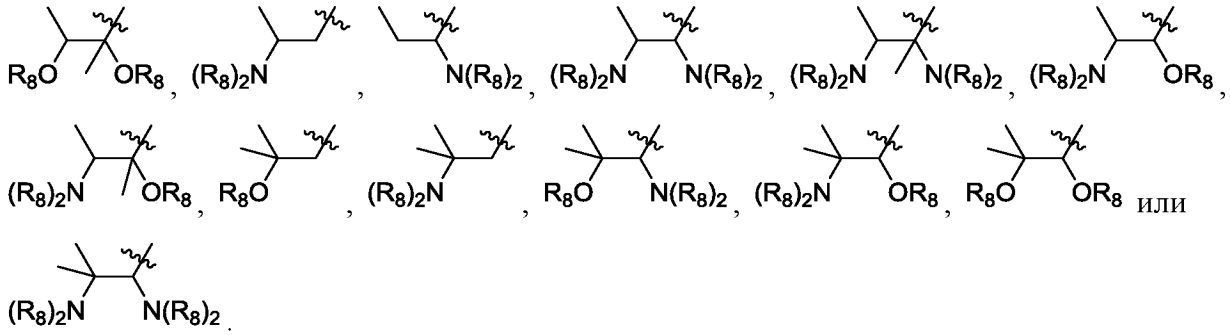
[0073] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения n_1 является 0, 1, 2 или 3.

[0074] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения n_4 является 0, 1 или 2.

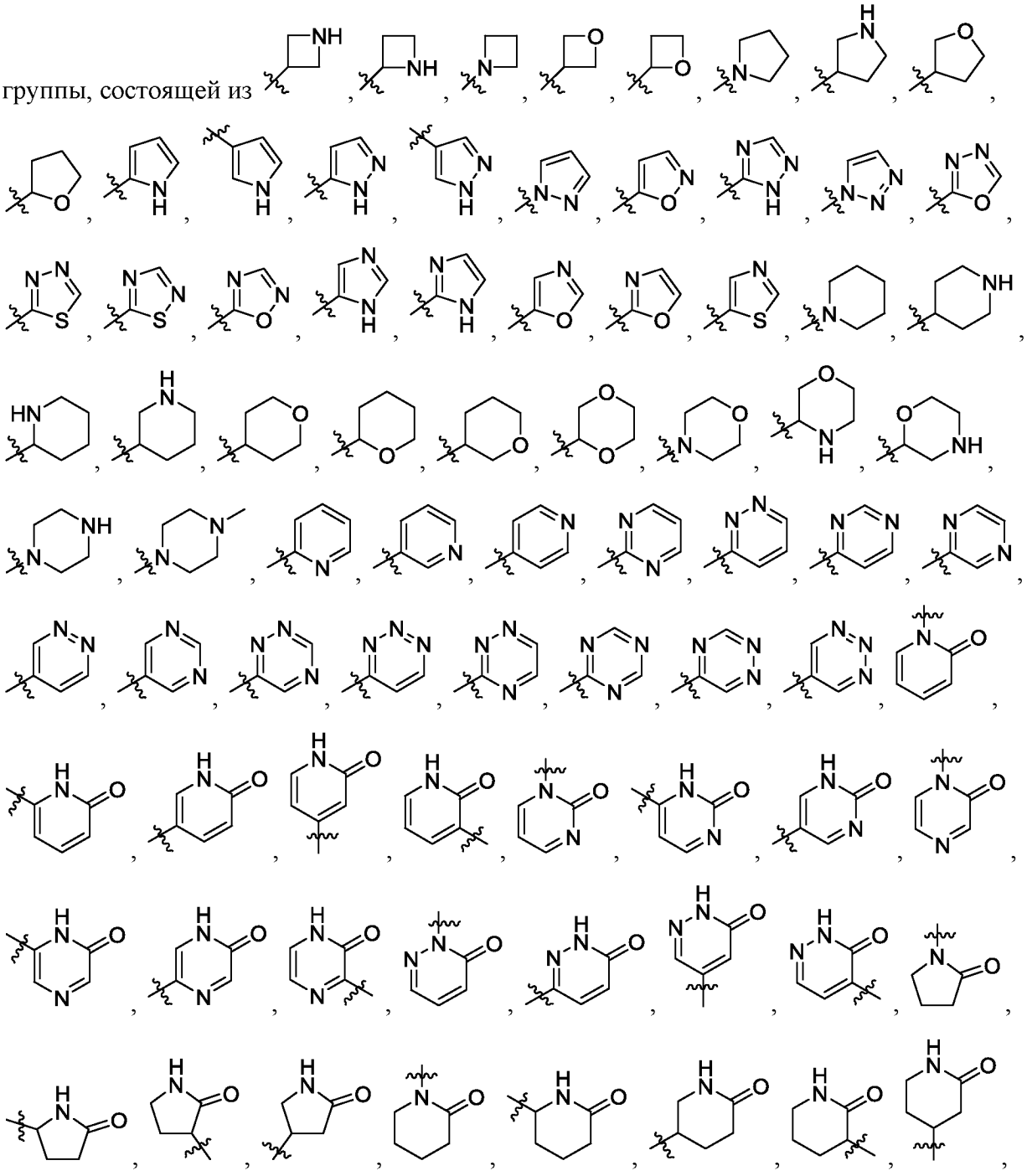
[0075] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом.

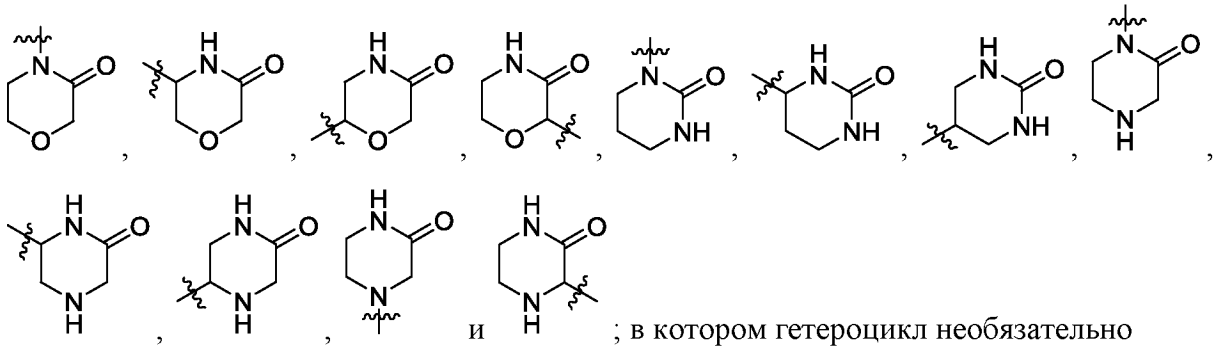
[0076] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

[0077] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является H, Me, Et,  , , 



[0078] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является гетероциклом, выбранный из группы, состоящей из

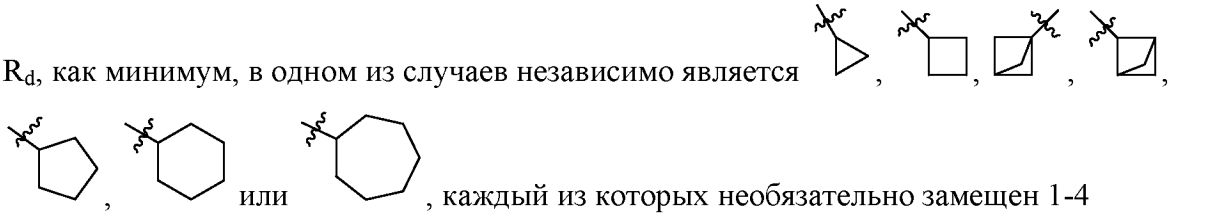




; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

[0079] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0080] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является



или

, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0081] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-338, приведенных в таблице 1.

[0082] Еще одним объектом данного изобретения является лекарственное вещество, включающее, как минимум, одно соединение, соответствующее любому из описанных в настоящем документе вариантов изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0083] Еще одним объектом данного изобретения является описанный в настоящем документе способ лечения заболевания у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения, соответствующего любому из описанных в настоящем

документе вариантов изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание выбрано из группы заболеваний, состоящей из раковых заболеваний, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистого заболевания и болезни почек.

[0084] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения иммунологическим расстройством является отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

[0085] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения аутоиммунным заболеванием является ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет I-го типа.

[0086] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения расстройством центральной нервной системы (ЦНС) является болезнь Альцгеймера.

[0087] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения воспалительным заболеванием является воспаленное состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительная невропатия.

[0088] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения гастроэнтерологическим заболеванием является воспалительное заболевание кишечника.

[0089] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения нарушением обмена веществ является ожирение или сахарный диабет II-го типа.

[0090] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения сердечно-сосудистым заболеванием является ишемический инсульт.

[0091] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения болезнью почек является хроническая болезнь почек, нефрит или хроническая почечная недостаточность.

[0092] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения заболевание выбрано из группы заболеваний, состоящей из раковых заболеваний, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I-го типа, болезни Альцгеймера, воспаленного состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II-го типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их сочетания.

[0093] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения видом млекопитающих является человек.

[0094] Еще одним объектом данного изобретения является описанный в настоящем документе способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения, соответствующего любому из описанных в настоящем документе вариантов изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0095] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения видом млекопитающих является человек.

[0096] Любой из описанных в настоящем документе вариантов изобретения может быть надлежащим образом объединен с любым другим его вариантом. Прямо предусматривается сочетание любого из описанных в настоящем документе вариантов изобретения с любыми другими его вариантами. В частности, один или несколько выбранных вариантов изобретения для одной группы заместителей может быть надлежащим образом объединен с одним или несколькими определенными выбранными вариантами изобретения для любой другой группы заместителей. Такое сочетание возможно в любом одном или нескольких вариантах применения описанного в настоящем документе изобретения или любой описанной в настоящем документе формуле.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0097] Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящей спецификации. Первоначальное определение, приведенное для группы или термина, используемого в настоящем документе, применяется к такой группе или термину по всему тексту настоящей спецификации отдельно или в составе другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно известно среднему специалисту в данной области.

[0098] Термины «алкил» и «алк» означают алкановый (углеводородный) радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкильных» групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутилпентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.д. Термин «(C_1-C_4)алкил» означает алкановый (углеводородный) радикал с

разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. «Замещенный алкил» означает алкильную группу, замещенную одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. В некоторых вариантах изобретения могут быть необязательно замещены такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил.

[0099] Термин «алкенил» означает углеводородный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 2 до 12 атомов углерода и, как минимум, одну двойную углерод-углеродную связь. Примерами таких групп являются этенил или аллил. Термин «C_2-C_6 алкенил» означает углеводородный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 2 до 6 атомов углерода и, как минимум, одну двойную углерод-углеродную связь, а именно, этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-мети(*E*)-бут-2-енил, 2-мети(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил и (*E*)-гекс-1,3-диенил. «Замещенный алкенил» означает алкенильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген, алкил, галогенированный алкил (*например*, алкильная группа, содержащая единственный

галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, таких как CF_3 или CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены.

[0100] Термин «алкинил» означает углеводородный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 2 до 12 атомов углерода и, как минимум, одну тройную углерод-углеродную связь. Примером таких групп может служить этинил. Термин «C_2-C_6 алкинил» означает углеводородный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, включающий от 2 до 6 атомов углерода и, как минимум, одну тройную углерод-углеродную связь, а именно, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил. «Замещенный алкинил» означает алкинильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c

совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены.

[0101] Термин «циклоалкил» означает полностью насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. «C_3-C_7 циклоалкил» означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. «Замещенный циклоалкил» означает циклоалкильную группу, замещенную одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, при этом вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть необязательно замещены.

[0102] Термин «циклоалкенил» означает частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, включающую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в

каждом кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д. «Замещенный циклоалкенил» означает циклоалкенильную группу, замещенную еще одним заместителем, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, при этом вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть необязательно замещены.

[0103] Термин «арил» означает циклические ароматические углеводородные группы, включающие от 1 до 5 ароматических колец, в частности, моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При содержании двух или более ароматических колец (бициклических и *т.д.*), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (*например,* бифенил) или конденсированы (*например,* нафтил, фенантренил и т.п.). Термин «конденсированное ароматическое кольцо» означает молекулярную структуру, имеющую два или более ароматических кольца, в которой два смежных ароматических кольца имеют два общих атома углерода. «Замещенный арил» означает арильную группу, замещенную одним или более

заместителями, предпочтительно от 1 до 3 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены. Примеры заместителей также включают конденсированные циклические группы, в частности, конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещены.

[0104] Термин «биарил» означает две арильные группы, соединенные одинарной связью. Термин «бигетероарил» означает две гетероарильные группы, соединенные одинарной связью. Аналогично, термин «гетероарил-арил» означает гетероарильную группу и арильную группу, соединенные одинарной связью, а термин «арил-гетероарил» означает арильную группу и гетероарильную группу, соединенные одиночной связью. В определенных вариантах изобретения числа атомов в гетероарильных и/или арильных кольцах используются для обозначения размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероарил-арил означает заместитель, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Другие сочетания и размеры колец могут быть обозначены аналогичным образом.

[0105] Термин «углеродное кольцо» или «углеродный цикл» означает полностью насыщенную или частично насыщенную группу циклического углеводорода, включающую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце, или группы

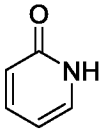
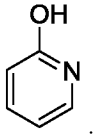
циклических ароматических углеводородов, имеющих от 1 до 5 ароматических колец, в частности, моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Термин «углеродное кольцо» включает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил согласно определению, приведенному в настоящем документе выше. Термин «замещенное углеродное кольцо» означает углеродное кольцо или карбоциклические группы, замещенные одним или несколькими заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, заместители, указанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть необязательно замещены.

[0106] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» означает полностью насыщенные или частично или полностью ненасыщенные, в том числе, ароматические (*т.е.* «гетероарильные») циклические группы (например, системы, включающие 3- – 7-членные моноциклические, 7- – 11-членные бициклические или 8- – 16-членные трициклические кольца), имеющие, по меньшей мере, один гетероатом, как минимум, в одном кольце, содержащем атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может быть независимо насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, причем гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованы. (Термин «гетероарилий» означает гетероарильную группу, включающую четвертичный атом азота и, следовательно, имеющую положительный заряд.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы в месте любого гетероатома или атома углерода кольца или системы колец. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил,

тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил и т.д. Примеры бициклических гетероциклических групп включают индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[*d*][1,3]диоксолил, дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[*d*]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-c]пиридинил, фуро[3,2-b]пиридинил] или фуро[2,3-b]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и т.д. Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.д.

[0107] «Замещенный гетероцикл» и «замещенный гетероциклический» (например, «замещенный гетероарил») означают гетероцикл или гетероциклические группы, замещенные одним или несколькими заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно

образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. Приведенные в качестве примера заместители могут быть необязательно замещены. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть необязательно замещены.

[0108] Термин «оксогруппа» означает группу заместителей, которая может быть присоединена к атому углеродного кольца на углеродном цикле или гетероцикле. Если оксогруппа в качестве заместителя присоединена к атому углеродного кольца ароматической группы, *например*, арильной или гетероарильной, связи на ароматическом кольце могут быть перестроены для удовлетворения требований по валентности. Например, пиридин с 2-оксогруппой в качестве заместителя может иметь структуру  , которая также включает его таутомерную форму  .

[0109] Термин «алкиламино» означает группу, имеющую -NHR'-структуру, в которой R' является водородом, алкилом или замещенным алкилом, циклоалкилом или замещенным циклоалкилом согласно определению, приведенному в настоящем документе. Примеры алкиламиногрупп включают, без ограничения, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изо-пропиламино, циклопропиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, н-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т.д.

[0110] Термин «диалкиламино» означает группу, имеющую -NRR'-структуру, в которой каждый из R и R' является независимо алкилом или замещенным алкилом, циклоалкилом или замещенным циклоалкилом, циклоалкенилом или замещенным циклолалкенилом, арилом или замещенным арилом, гетероциклом или замещенным гетероциклом согласно определению, приведенному в настоящем документе. R и R' могут быть одинаковыми или могут различаться диалкиламино-фрагментом. Примеры диалкиламиногрупп включают, без ограничения, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изопропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, ди(неопентил)амино,

ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т.д. В определенных вариантах изобретения R и R' связаны с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают, без ограничения, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,3,4-триазинолил и тетразолил.

[0111] Термины «галоген» или «гало» означают хлор, бром, фтор или йод.

[0112] Термин «замещенный» относится к вариантам изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа заместителей (*таких как* алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арильная группа или любая другая группа, описанная в настоящем документе) замещены одним или несколькими заместителями, в зависимости от валентности, предпочтительно от 1 до 6 заместителей, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, одну или несколько из указанных ниже групп: водород, галоген (*например*, единственный галогеновый заместитель или несколько гало-заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 алкильная группа, содержащая CCl_3), циано-, нитро-, оксогруппы (*например*, =O), CF_3, OCF_3, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, в которых R_a в каждом случае независимо является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо являются водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклом, арилом, либо указанные R_b и R_c совместно с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо является алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, гетероциклом или арилом. В вышеупомянутых примерах заместителей такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, могут быть сами необязательно замещены. Термин «необязательно замещенный» относится к вариантам изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа заместителей (*например*, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арильная или любая другая описанная в настоящем документе группа) могут быть замещены или не замещены одним или несколькими из вышеупомянутых заместителей.

[0113] Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью включает число атомов водорода, достаточное для насыщения валентности.

[0114] Соединения по данному изобретению могут образовывать соли, также являющиеся объектом настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что любое упоминание о соединении по настоящему изобретению означает также упоминание о его солях. Термин «соль(и)», используемый в настоящем документе, означает кислотные и/или основные соли, образующиеся из неорганических и/или органических кислот и оснований. Кроме того, если соединение по настоящему изобретению содержит как основную, такую как, без ограничения, пиридин или имидазол, так и кислотную часть, такую как, без ограничения, карбоновая кислота, могут образовываться цвиттерионы («внутренние соли»), которые в контексте настоящего документа включены в термин «соль(и)». Фармацевтически приемлемые (*т.е.* нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя в процессе приготовления, *к примеру*, на стадиях выделения или очистки, могут использоваться и другие соли. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть получены, например, путем взаимодействия описанного в настоящем документе соединения с эквивалентным количеством кислоты или основания в среде, способствующей выпадению соли в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

[0115] Соединения по настоящему изобретению, которые содержат основную часть, такую как, без ограничения, аминовое или пиридиновое или имидазольное кольцо, способны образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты (такие как те, которые образуются при взаимодействии с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидриодиды, гидроксиэтансульфонаты (*например*, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (*например*, 2-нафталинсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектин, персульфаты, фенилпропионаты (*например*, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как те, которые образуются при взаимодействии с серной кислотой),

сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т.д.

[0116] Соединения по настоящему изобретению, которые содержат кислотную часть, такую как, без ограничения, фенол или карбоновая кислота, способны образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные N,N-бис(дегидроабиетил) этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-гликамиды, трет-бутиламины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.д. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (*например*, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (*например*, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (*например*, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

[0117] В настоящем документе также рассматриваются предлекарства и сольваты соединений по данному изобретению. Термин «предлекарство», используемый в настоящем документе, означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с получением соединения по данному изобретению или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по настоящему изобретению включают, например, гидраты.

[0118] Соединения по настоящему изобретению и их соли или сольваты могут существовать в таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в настоящем документе в составе данного изобретения. Для целей настоящего документа любая представленная структура соединения включает в себя его таутомерные формы.

[0119] Все стереоизомеры данных соединений (например, те, которые могут существовать благодаря асимметрическим атомам углерода на различных заместителях), включая энантиомерные и диастереомерные формы, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Отдельные стереоизомеры соединений по данному изобретению могут, к примеру, быть практически свободными от других изомеров (*например*, в виде чистого или в значительной степени чистого оптического изомера, обладающего заданной активностью), либо могут быть смешаны, например, в виде

рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) 1974 года. Рацемические формы могут разделяться физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим способом, включая, без ограничения, такие стандартные способы, как, например, солеобразование при взаимодействии с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0120] После получения соединений по настоящему изобретению их предпочтительно выделяют и очищают для получения вещества, содержащего 90% весовых частей или более, например, 95% весовых частей или более, 99% весовых частей или более соединений («практически чистых» соединений), которое впоследствии используется или формулируется в соответствии с настоящим документом. Такие «практически чистые» соединения по настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем документе в составе данного изобретения.

[0121] Рассматриваются все конфигурационные изомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде примеси, либо в чистой или практически чистой форме. Определение соединений по настоящему изобретению включает как *цис-* (*Z*), так и *транс-* (*E*) изомеры алкенов, а также *цис-* и *транс*-изомеры циклических углеводородов или гетероциклических колец.

[0122] Для получения стабильных фрагментов и соединений из спецификации можно выбрать группы и их заместители.

[0123] Определения особых функциональных групп и химических терминов более подробно описаны в настоящем документе. Применительно к данному изобретению химические элементы обозначаются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Справочник по химии и физике*, 75^{oe} издание, внутренняя сторона обложки, также в общих чертах определены в нем и особые функциональные группы. Кроме того, общие принципы органической химии, а также особые функциональные группы и реакционная способность описаны в работе «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999) («Органическая химия», Томас Сорелл, Тома научных работ университета, Саусалито (1999 г.)), содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ в качестве ссылки.

[0124] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. В настоящем документе все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, рассматриваются в качестве объекта настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Данное изобретения включает все такие изомеры, а также их смеси.

[0125] В данном изобретении могут использоваться смеси изомеров с любым из многочисленных соотношений изомеров. Например, при объединении лишь двух изомеров, в данном изобретении могут использоваться все смеси, содержащие изомеры в соотношении 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Средним специалистам в данной области понятно, что при использовании более сложных смесей изомеров могут применяться аналогичные соотношения.

[0126] Данное изобретение также включает соединения, меченные радиоактивными изотопами, идентичные описанным в настоящем документе соединениям, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, а именно, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно. Соединения по настоящему изобретению или энантиомер, диастереомер, таутомер или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные соединения, меченные радиоактивными изотопами, по настоящему изобретению, например, меченные соединения, включающие радиоактивные изотопы, а именно, ^{3}H и ^{14}C используются для анализа распределения лекарственных препаратов и/или субстратов в тканях. Меченые тритием, *т.е.* ^{3}H, и углеродом-14, *т.е.* ^{14}C, изотопы являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как, дейтерий, *например*, ^{2}H, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полураспада in vivo или потребность в более низкой дозировке, и, следовательно, при некоторых обстоятельствах может быть предпочтительной. Как правило, соединения, меченные радиоактивными

изотопами, получают с помощью методик, описанных в разделах «Схемы» и/или «Примеры» ниже, с заменой легкодоступного изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый реагент.

[0127] Например, если необходим определенный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получить методом асимметрического синтеза или с помощью хирального вспомогательного элемента; полученную диастереомерную смесь разделяют, и вспомогательную группу расщепляют для получения необходимых чистых энантиомеров. Либо, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, образуются диастереомерные соли с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, после чего образованные таким образом диастереомеры разделяют методом фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области, с последующим извлечением чистых энантиомеров.

[0128] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть замещены любым количеством заместителей или функциональных групп. Как правило, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, и заместители, содержащиеся в формулах по данному изобретению, относятся к замене радикалов водорода в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если в любой заданной структуре элемент более чем в одном положении может быть замещен более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в каждом положении. Предполагается, что используемый в настоящем документе термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В контексте данного изобретения такие гетероатомы, как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители описанных в настоящем документе органических соединений, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Кроме того, допустимые заместители органических соединений никоим образом не ограничивают данное изобретение. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительными являются сочетания заместителей и параметров, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных для лечения, например, пролиферативных нарушений. Используемый в настоящем документе термин «стабильный», предпочтительно относится

к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для их изготовления, и которые позволяют сохранять целостность соединения в течение периода, достаточного для обнаружения, и предпочтительно в течение периода, достаточного для возможности применения по назначению, подробно описанному в настоящем документе.

[0129] Используемый в настоящем документе термин «рак» и эквивалентный ему термин «опухоль» относятся к состоянию, при котором аномально воспроизводящиеся клетки организма хозяина присутствуют у субъекта в обнаруживаемом количестве. Раковая опухоль может быть злокачественной или доброкачественной. Раковые заболевания или опухоли включают, без ограничения, рак желчевыводящих путей; рак головного мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рак пищевода; рак ЖКТ (желудка); внутриэпителиальные новообразования; разновидности лейкемии; лимфомы; рак печени; рак легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланома; нейробластомы; рак полости рта; рак яичников; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; рак почек; саркомы; рак кожи; рак яичек; рак щитовидной железы; а также другие разновидности карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационным изменением компонента сигнальных путей Ras, и описанное в настоящем документе соединение может быть использовано для лечения таких нераковых заболеваний. Такие нераковые заболевания могут включать: нейрофиброматоз; синдром Леопарда; синдром Нунан; синдром Легиуса; синдром Костелло; сердечно-кожно-лицевой синдром; наследственный фиброматоз десен 1-го типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; и капиллярная мальформация – артериовенозная мальформация.

[0130] В контексте настоящего документа термин «эффективное количество» означает любое количество, необходимое или достаточное для достижения или содействия в достижении целевого результата. В некоторых случаях эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. Терапевтически эффективным количеством является любое количество, необходимое или достаточное для достижения или содействия в достижении ожидаемой биологической реакции у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может меняться в зависимости от таких факторов, как подлежащее лечению заболевание или патологическое состояние, конкретное вводимое средство, размер субъекта или тяжесть заболевания или патологического состояния. Средний специалист в данной области может опытным

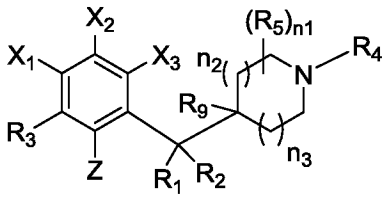
путем определить эффективное количество определенного агента без проведения ненужных экспериментов.

[0131] В контексте настоящего документа термин «субъект» означает позвоночное животное. В одном из вариантов изобретения субъектом является млекопитающее или вид млекопитающих. В одном из вариантов изобретения субъектом является человек. В других вариантах изобретения субъектом является позвоночное животное, не являющееся человеком, включая, без ограничения, приматов, кроме человека, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, домашних животных и неодомашненных животных.

Соединения

[0132] В настоящем документе описаны принципиально новые соединения для использования в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в настоящем документе, обладают сильными свойствами блокаторов калиевых каналов Kv1.3. Кроме того, заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в настоящем документе, избирательно блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG, тем самым обеспечивая целевые профили безопасности для сердечно-сосудистой системы.

[0133] Другим объектом изобретения является соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль,



I ;

в котором

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C=O)R_a$;

X_1 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом, циклоалкенилом или галогенированным циклоалкилом;

X_2 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом или галогенированным циклоалкилом;

X_3 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом;

или X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

или X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_3 является H, галогеном или алкилом;

или X_1 и R_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_1 и R_2 каждый независимо является H, алкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, или $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$; или R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо;

R_4 является H, алкилом, галогенированным алкилом, необязательно замещенным циклоалкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкилом-алкилом;

в каждом случае R_5 независимо является H, алкилом, циклоалкилом или оксогруппой;

или две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо;

или две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода;

в каждом случае R_6 и R_7 независимо являются H, алкилом или циклоалкилом;

в каждом случае R_a и R_b независимо являются H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом; или R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_c и R_d независимо являются H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых самостоятельно является галогеном, OR_8 или $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом; или R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_8 независимо является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом; или две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

R_9 является H, алкилом, галогеном или $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$;

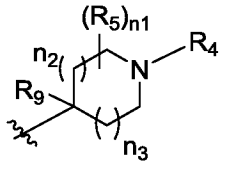
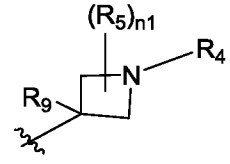
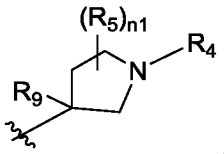
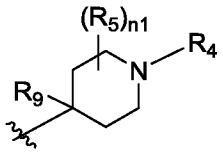
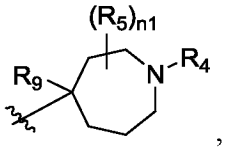
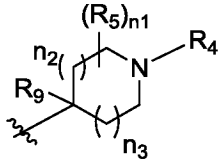
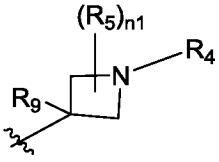
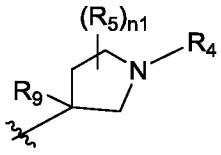
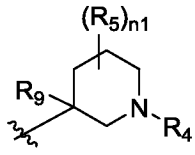
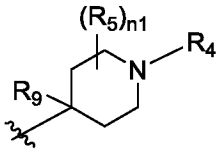
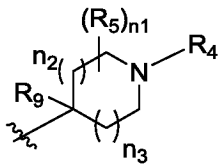
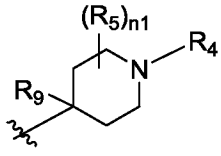
алкил, циклоалкил, спироалкил, бициклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)C_{1-4}$алкила, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности;

в каждом случае n_1 независимо является целым числом от 0 до 3 в зависимости от валентности;

в каждом случае n_2 и n_3 независимо являются целыми числами от 0 до 2; и

в каждом случае n_4 независимо является целым числом от 0 до 3.

[0134] В некоторых вариантах изобретения в каждом случае n_2 и n_3 независимо являются целыми числами от 0 до 2. В некоторых вариантах изобретения каждое из n_2 и n_3 соответствует 0. В других вариантах изобретения каждое из n_2 и n_3 соответствует 1. В некоторых других вариантах изобретения каждое из n_2 и n_3 соответствует 2. В некоторых вариантах изобретения n_2 и n_3 являются 0 и 1, соответственно. В некоторых вариантах изобретения n_2 и n_3 являются 0 и 2, соответственно. В некоторых вариантах изобретения n_2 и n_3 являются 1 и 2, соответственно.

[0135] В некоторых вариантах изобретения фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  , в которой различные заместители соответствуют описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах изобретения фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  , в которой различные заместители соответствуют описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах изобретения фрагмент  имеет структуру  , в которой различные заместители соответствуют описанным в настоящем документе.

[0136] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_a и R_b в каждом случае могут быть независимо H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, один из R_a и R_b независимо является H, алкилом или циклоалкилом. В других вариантах изобретения, как минимум, один из R_a и R_b независимо является насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом. В других вариантах изобретения R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный

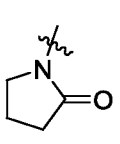
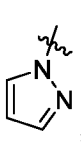
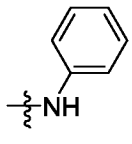
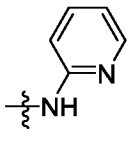
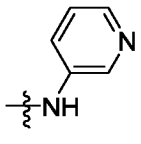
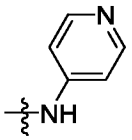
гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

[0137] В некоторых вариантах изобретения каждый из R_1 и R_2 является H или алкилом. В некоторых вариантах изобретения оба R_1 и R_2 являются водородом. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, один из R_1 и R_2 является алкилом, таким как Me, Et, пропил, изопропил, *н*-бутил, *изо*-бутил или *втор*-бутил. В некоторых вариантах изобретения R_1 и R_2 являются водородом и алкилом, соответственно.

[0138] В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{0-2}NR_aR_b$. Примеры NR_aR_b включают, без ограничения, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NMeEt, NEt_2, NHPr, NMePr, NEtPr, NH(*изо*-Pr) и N(*изо*-Pr)$_2$. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{0-2}OR_a$. Примеры OR_a включают, без ограничения, OH, OMe, OEt, OPr, O-*изо*-Pr, OBu, O-*трет*-Bu и O-*втор*-Bu. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются OR_a или NR_aR_b.

[0139] В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{0-2}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$ или $(CR_6R_7)_{0-2}CONR_aR_b$. Примеры $NR_a(C{=}O)R_b$ включают, без ограничения, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me, NH(C=O)Et, NMe(C=O)Et, NEt(C=O)Et, NH(C=O)Pr, NMe(C=O)Pr, NEt(C=O)Pr, NH(C=O)(*изо*-Pr), NMe(C=O)(*изо*-Pr) и NEt(C=O)(*изо*-Pr). Примеры $CONR_aR_b$ включают, без ограничения, $(C{=}O)NH_2$, (C=O)NHMe, $(C{=}O)NMe_2$, (C=O)NHEt, (C=O)NMeEt, $(C{=}O)NEt_2$, (C=O)NHPr, (C=O)NMePr, (C=O)NEtPr, (C=O)NH(*изо*-Pr) и (C=O)N(*изо*-Pr)$_2$.

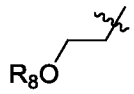
[0140] В других вариантах изобретения R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо. В некоторых особых вариантах изобретения R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют циклопропил, циклобутил или циклопентил.

[0141] В некоторых вариантах изобретения каждый из R_1 и R_2 по отдельности является H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, NHMe, NMe_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me,  ,  ,  ,  ,  или  .

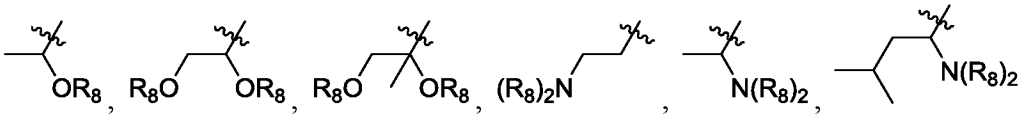
[0142] В некоторых вариантах изобретения R_4 является водородом, алкилом, галогенированным алкилом или циклоалкилом. В некоторых особых вариантах изобретения R_4 является H, Me, CF_3 или фторированным этилом.

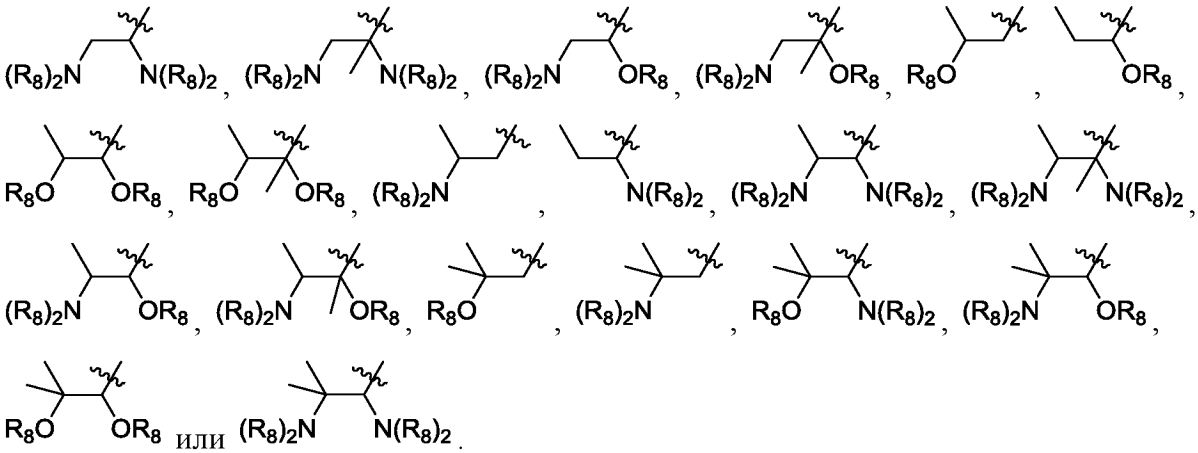
[0143] В некоторых вариантах изобретения R_4 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COR_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$ или $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$. В некоторых особых вариантах изобретения, n_4 соответствует 0. В других особых вариантах изобретения n_4 соответствует 1 или 2. В некоторых особых вариантах изобретения R_4 является $(CR_6R_7)_2OR_c$, $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $COOR_c$, $(CR_6R_7)_{1-2}NR_c(C=O)R_d$, $(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$. В некоторых особых вариантах изобретения CR_6R_7 является CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt или CEt_2. В некоторых особых вариантах изобретения R_4 является $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OMe$, (C=O)H, (C=O)Me, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2OMe$, $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$, (C=O)Et, (C=O)Ph, (C=O) изопропилом, $(C=O)NH_2$, (C=O)NHMe, $(C=O)NMe_2$, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)(C=O)NMe_2$, (C=O)OMe, SO_2Me, SO_2Et, SO_2CH_2OH, SO_2CH_2OMe, SO_2NH_2, SO_2NHMe или SO_2NMe_2. В других вариантах изобретения R_4 является $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$ или $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$.

[0144] В других вариантах изобретения R_4 является $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$ или SO_2R_c; при этом R_c выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкила, замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного бициклоалкила, необязательно замещенного спироалкила, необязательно замещенного насыщенного гетероцикла, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -алкил-арила, необязательно замещенного -алкил-гетероарила, необязательно замещенного -алкил-гетероцикла, необязательно замещенного -алкил-циклоалкила и необязательно замещенного -циклоалкил-алкила.

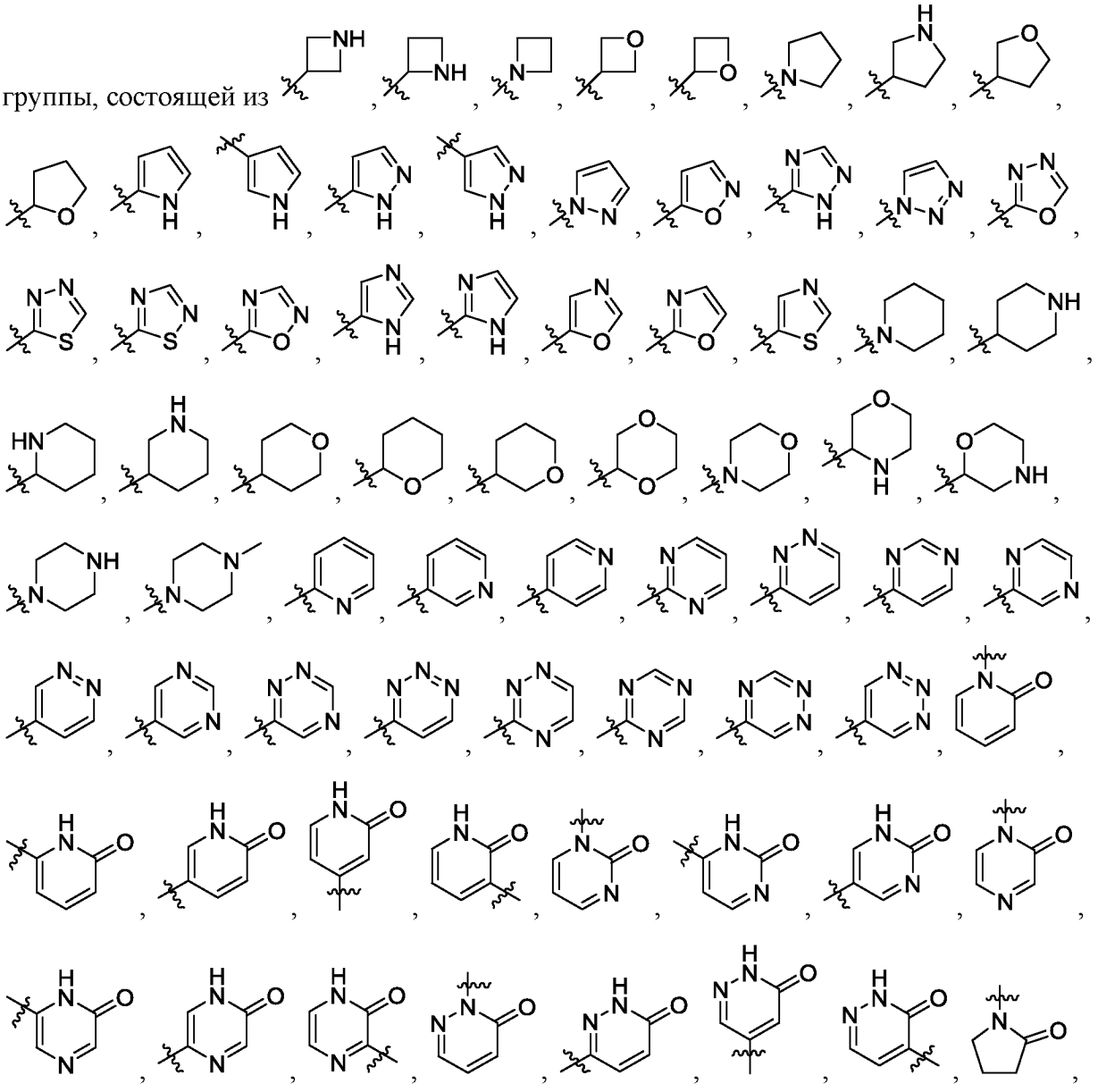
[0145] В некоторых вариантах изобретения R_c или R_d является H, Me, Et, 

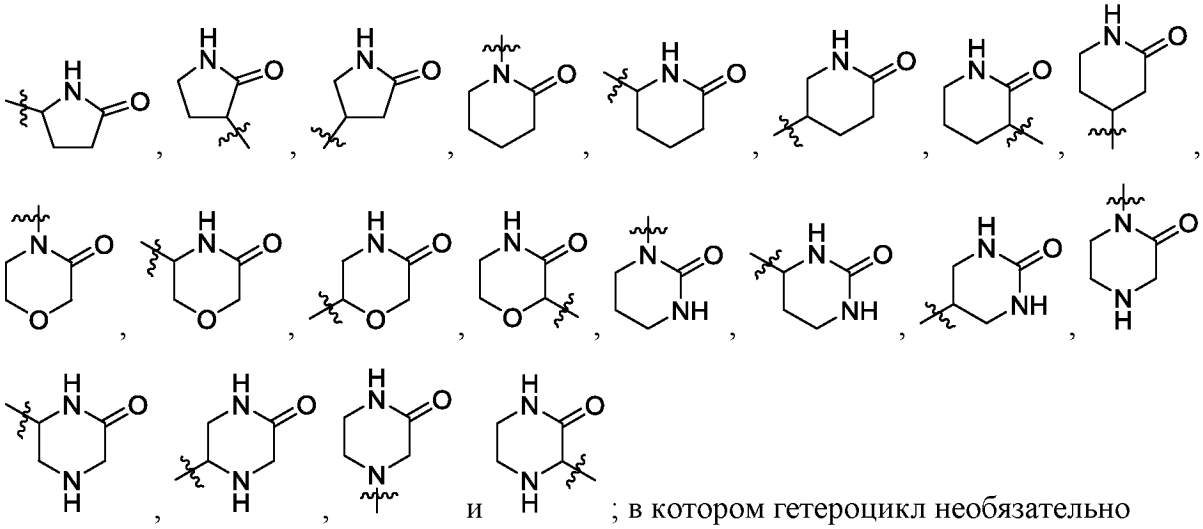
,



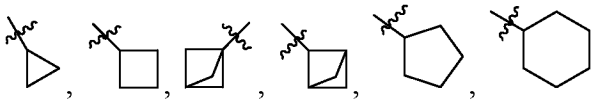
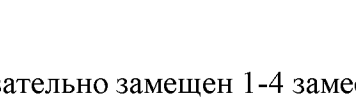
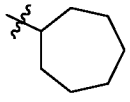


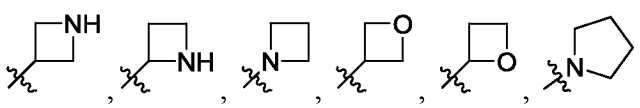
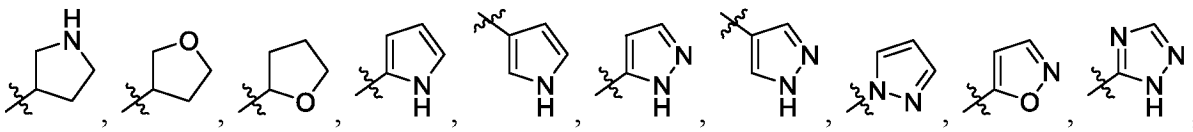
[0146] В некоторых вариантах изобретения R_c является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из

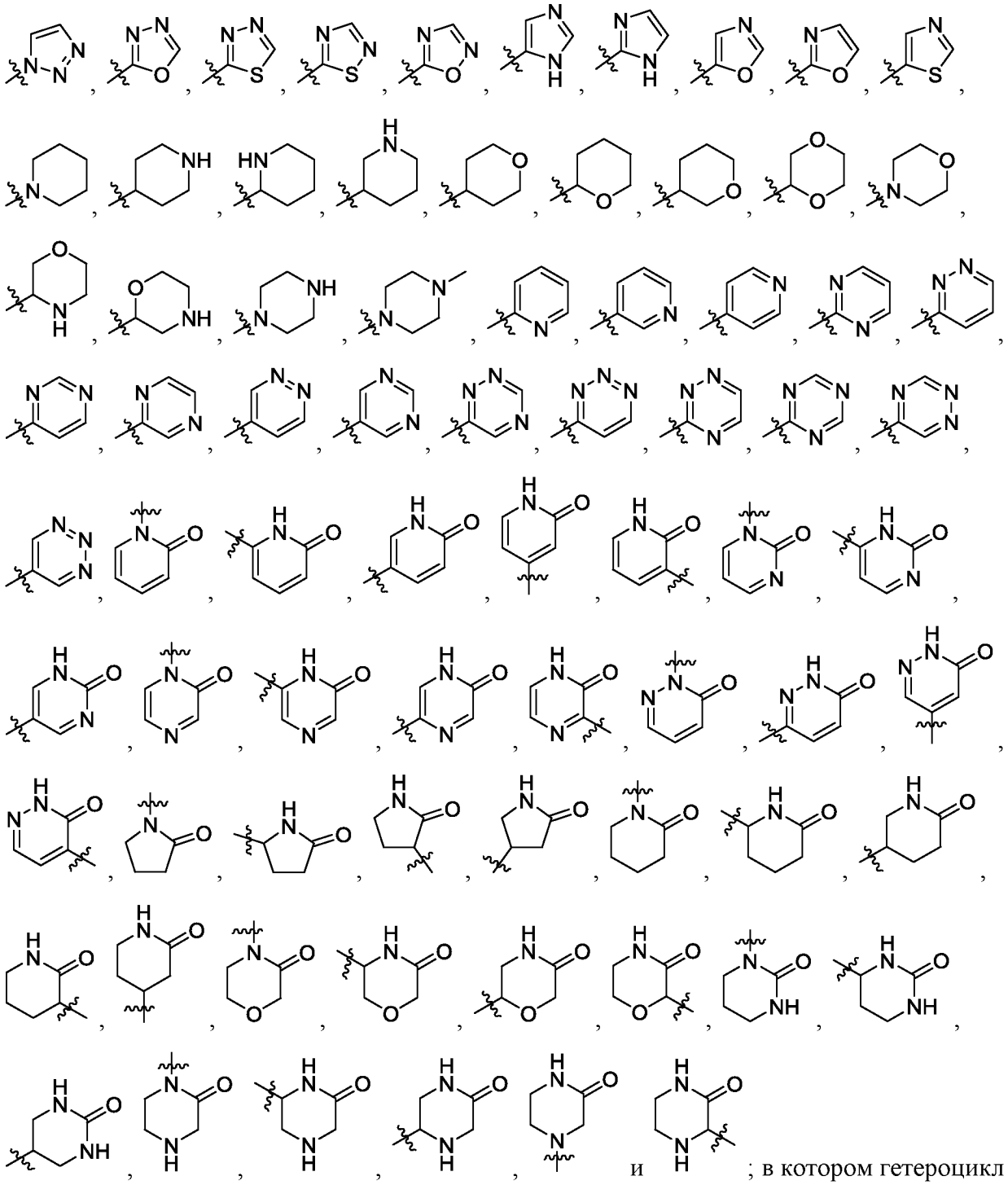




; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

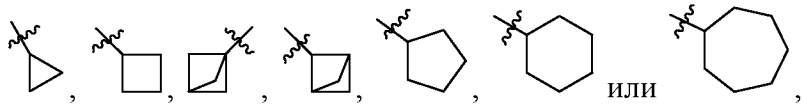
[0147] В некоторых вариантах изобретения R_c является циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых по отдельности выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности. В других вариантах изобретения R_c является  ,  , или  , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0148] В некоторых других вариантах изобретения R_4 является необязательно замещенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом. В некоторых вариантах изобретения R_4 является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из  , 

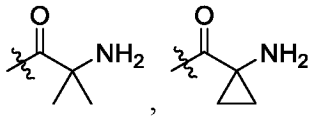


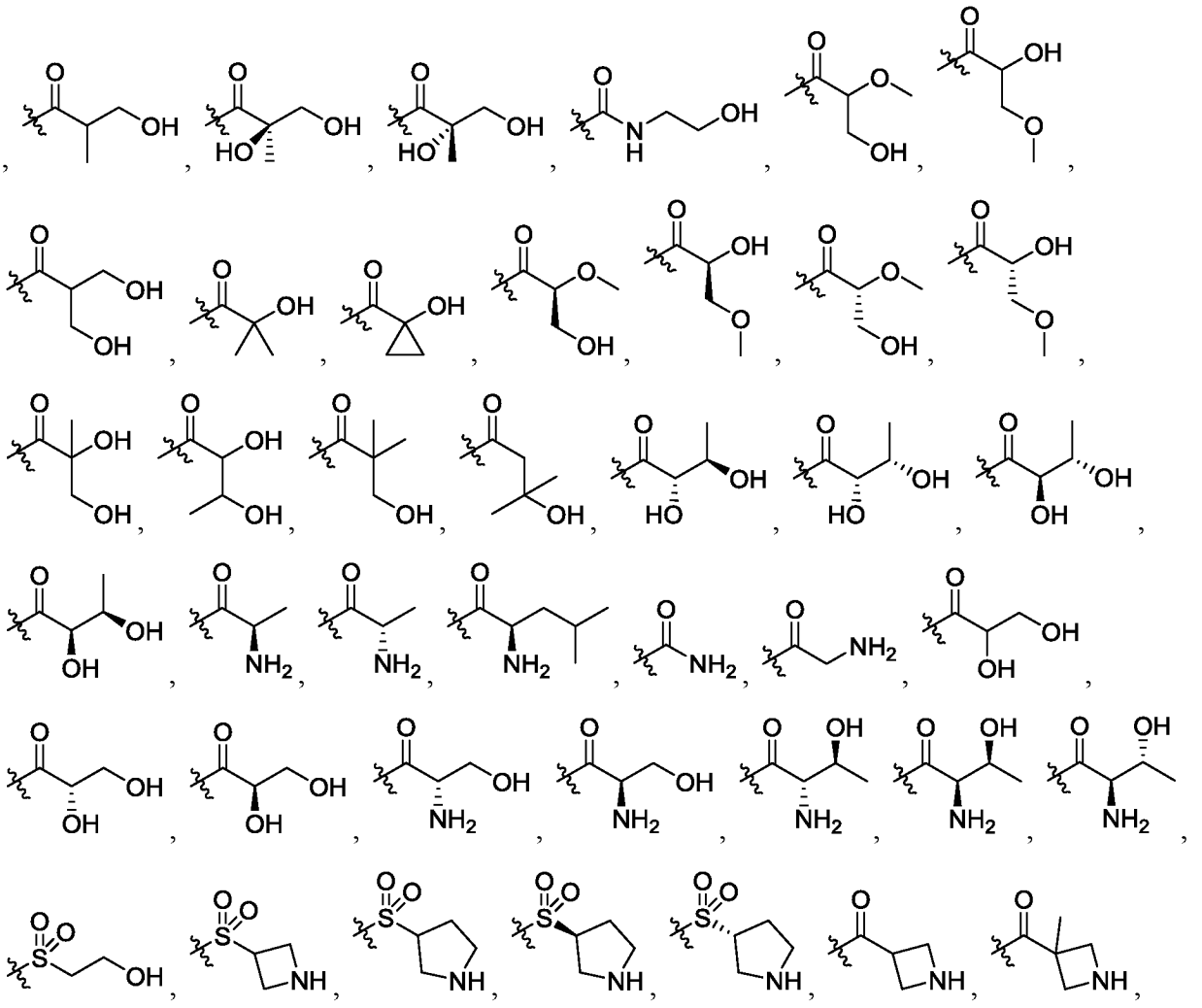
; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

[0149] В некоторых других вариантах изобретения R_4 является циклоалкилом, необязательно замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности. В других вариантах изобретения R_4 является

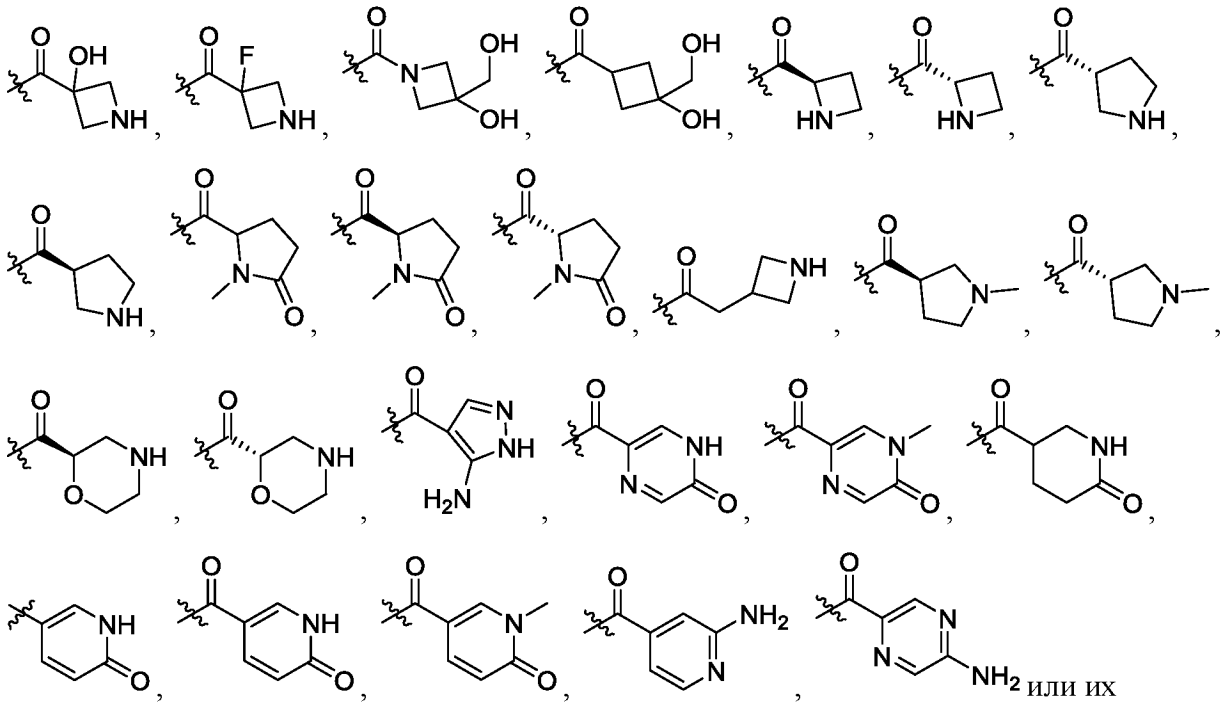
 , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0150] В некоторых вариантах изобретения R_8 является водородом или алкилом. В других вариантах изобретения R_8 является необязательно замещенным гетероциклом. В некоторых других вариантах изобретения две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

[0151] В некоторых особых вариантах изобретения R_4 является  ,



ActiveUS 182075631



таутомерами.

[0152] В некоторых вариантах изобретения R_5 является водородом, алкилом или циклоалкилом. В некоторых особых вариантах изобретения R_5 является водородом. В других особых вариантах изобретения R_5 является Me, Et, Pr, *изо*-Pr, Bu, *изо*-Bu, *втор*-Bu или *трет*-Bu. В других особых вариантах изобретения R_5 является циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом. В других особых вариантах изобретения R_5 является оксогруппой.

[0153] В других вариантах изобретения две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо. В других вариантах изобретения две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода.

[0154] В некоторых вариантах изобретения R_6 и R_7 в каждом случае по отдельности являются водородом или алкилом. В некоторых особых вариантах изобретения CR_6R_7 является CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt или CEt_2. В некоторых особых вариантах изобретения CR_6R_7 является CH_2.

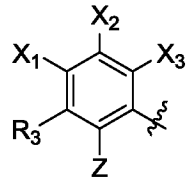
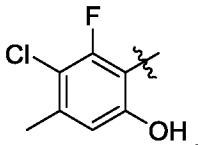
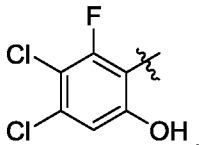
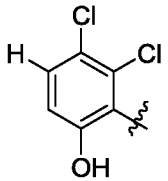
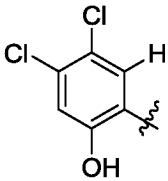
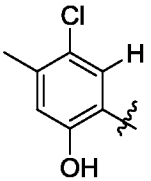
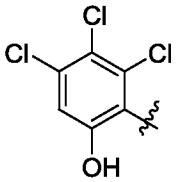
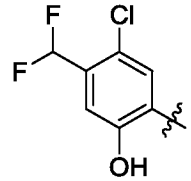
[0155] В некоторых вариантах изобретения R_9 является водородом, алкилом или галогеном. В другом варианте изобретения R_9 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$. В некоторых особых вариантах изобретения R_9 является H, F или OH.

[0156] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения Z может быть OR_a, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах изобретения Z является OH, OMe, NH_2, NHMe или NMe_2. В некоторых вариантах изобретения Z является OH.

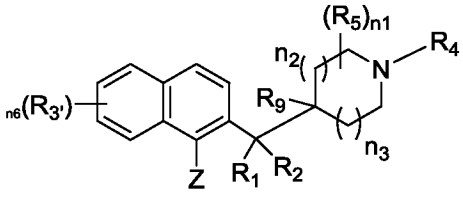
[0157] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_1 может быть H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом. В некоторых вариантах изобретения X_1 является циклоалкилом или циклоалкенилом. В некоторых вариантах изобретения X_1 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl. В некоторых вариантах изобретения X_1 является H, F или Cl. В некоторых вариантах изобретения X_1 является Me или Cl.

[0158] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_2 может быть H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом. В некоторых вариантах изобретения X_2 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl. В некоторых вариантах изобретения X_2 является Cl или Br. В некоторых вариантах изобретения X_2 является Cl.

[0159] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения X_3 является H, F, Cl, Br, фторированным алкилом или алкилом. В некоторых вариантах изобретения X_3 является H, F, Cl или CF_3.

[0160] В некоторых вариантах изобретения фрагмент формулы  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  ,  или  , каждый из которых замещен радикалом R_3.

[0161] В некоторых вариантах изобретения соединение, имеющее формулу I, имеет структуру, соответствующую формуле II,



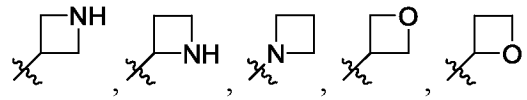
II'

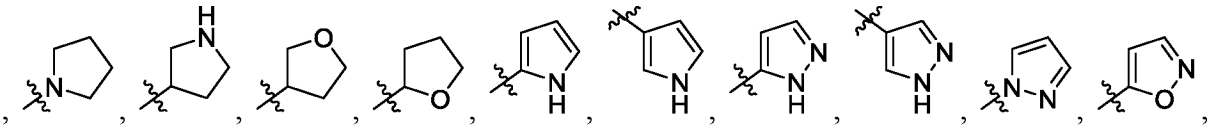
;

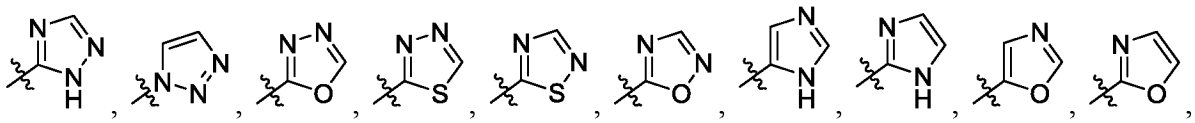
в которой n_6 является целым числом от 0 до 2; R_3, в каждом случае независимо является водородом, галогеном или алкилом; а другие заместители соответствуют описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах изобретения, как минимум, в одном из случаев R_3 является водородом или алкилом. Примеры алкила включают, без ограничения, Me, Et, пропил, изопропил, *н*-бутил, *изо*-бутил или *втор*-бутил. В других вариантах изобретения, как минимум, в одном случае R_3, является галогеном. В некоторых вариантах изобретения n_6 соответствует 0. В некоторых вариантах изобретения n_6 соответствует 1. В некоторых вариантах изобретения n_6 соответствует 2.

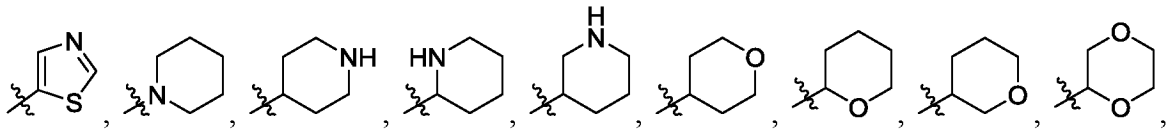
[0162] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_3 является водородом, галогеном или алкилом. В некоторых вариантах изобретения R_3 является водородом. В некоторых вариантах изобретения R_3 является алкилом, а именно, Me, Et, пропилом, изопропилом, *н*-бутилом, *изо*-бутилом или *втор*-бутилом. В некоторых других вариантах изобретения R_3 является F, Cl или Br.

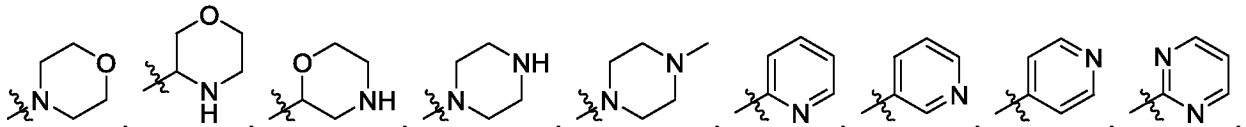
[0163] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения, как минимум, в одном из случаев R_8 является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом. В некоторых вариантах изобретения R_8 является H, Me, Et, Pr, Bu или гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из

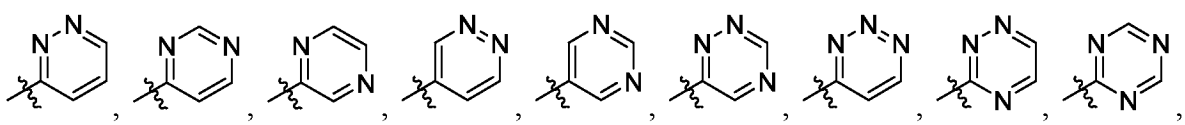


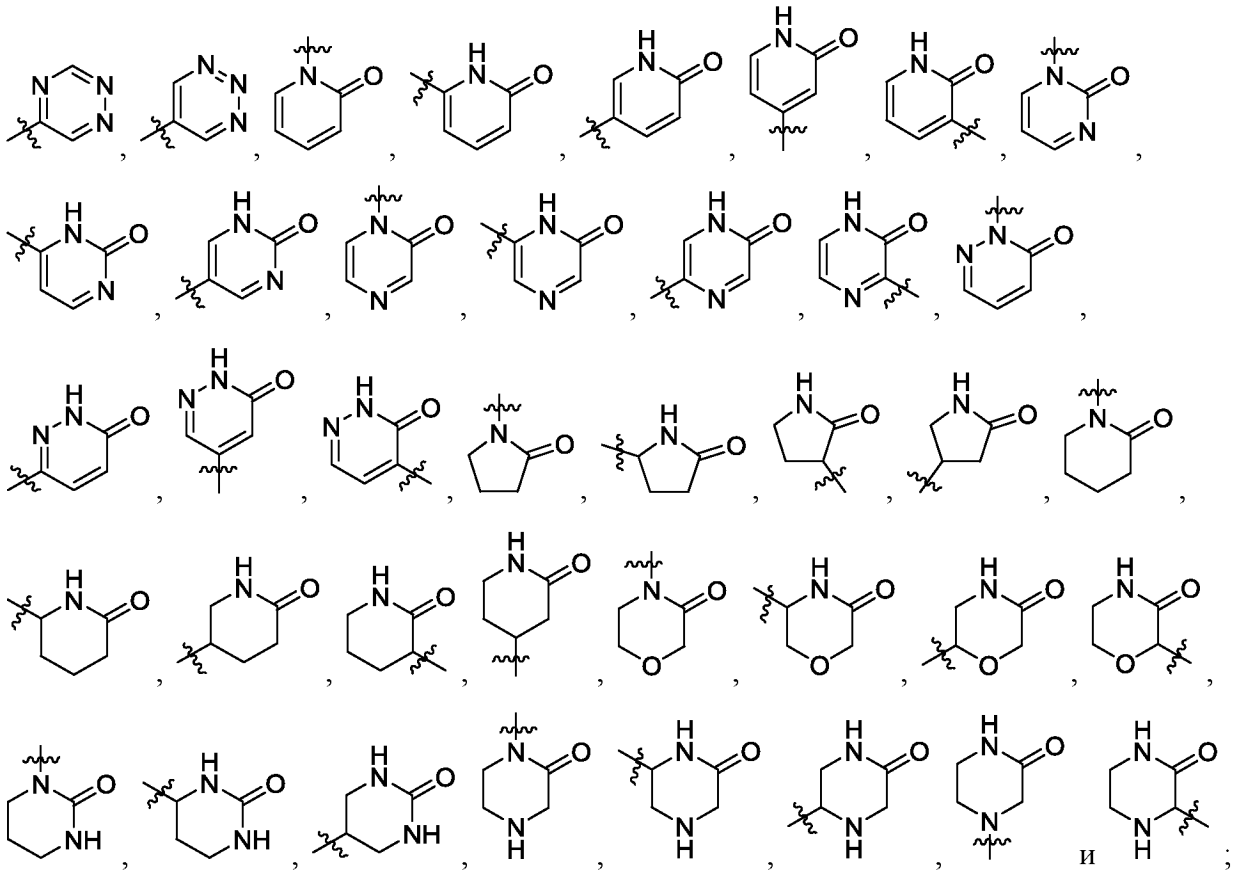












в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

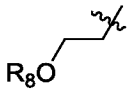
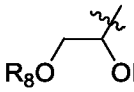
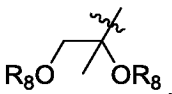
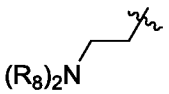
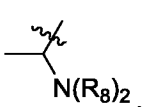
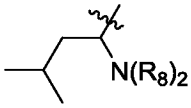
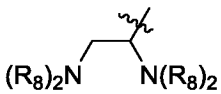
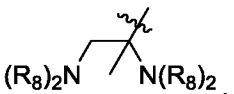
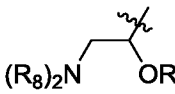
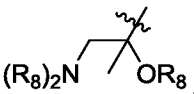
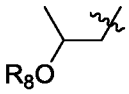
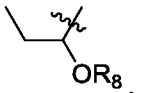
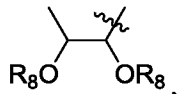
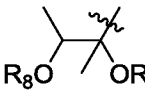
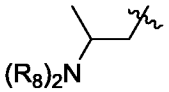
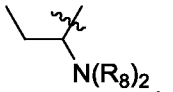
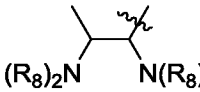
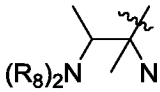
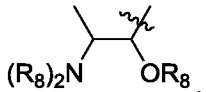
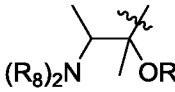
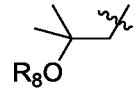
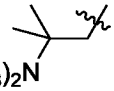
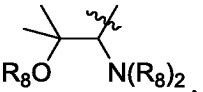
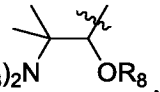
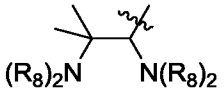
[0164] В других вариантах изобретения две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

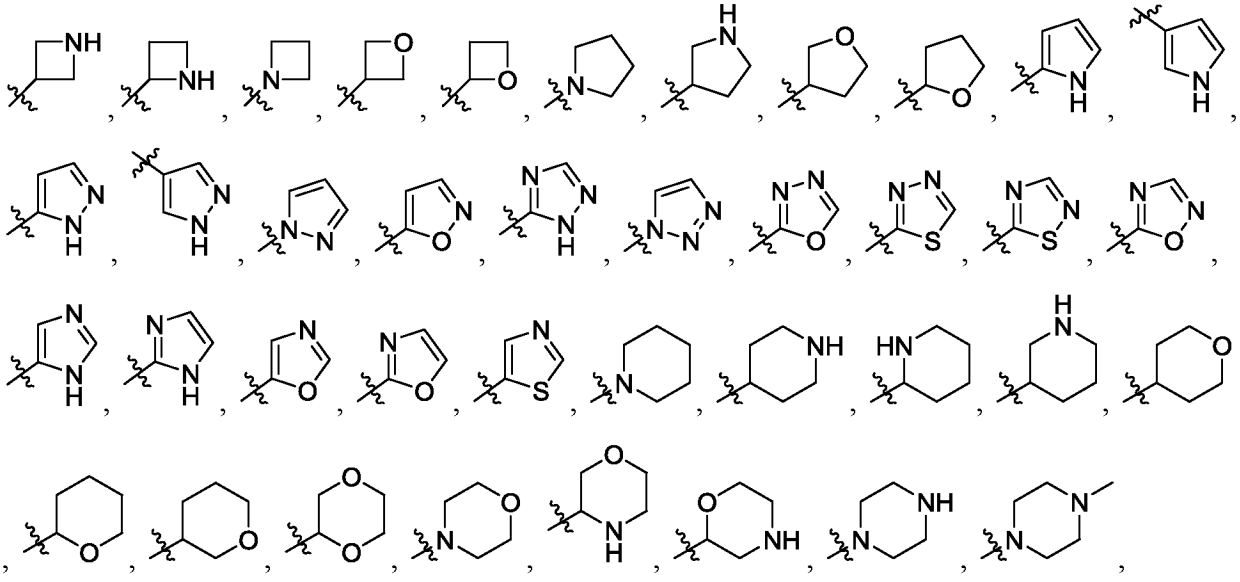
[0165] В некоторых вариантах изобретения n_1 соответствует 0, 1, 2 или 3. В некоторых особых вариантах изобретения n_1 соответствует 0 или 1. В некоторых вариантах изобретения n_4 соответствует 0, 1 или 2. В некоторых вариантах изобретения n_4 соответствует 0 или 1. В некоторых особых вариантах изобретения n_4 соответствует 0.

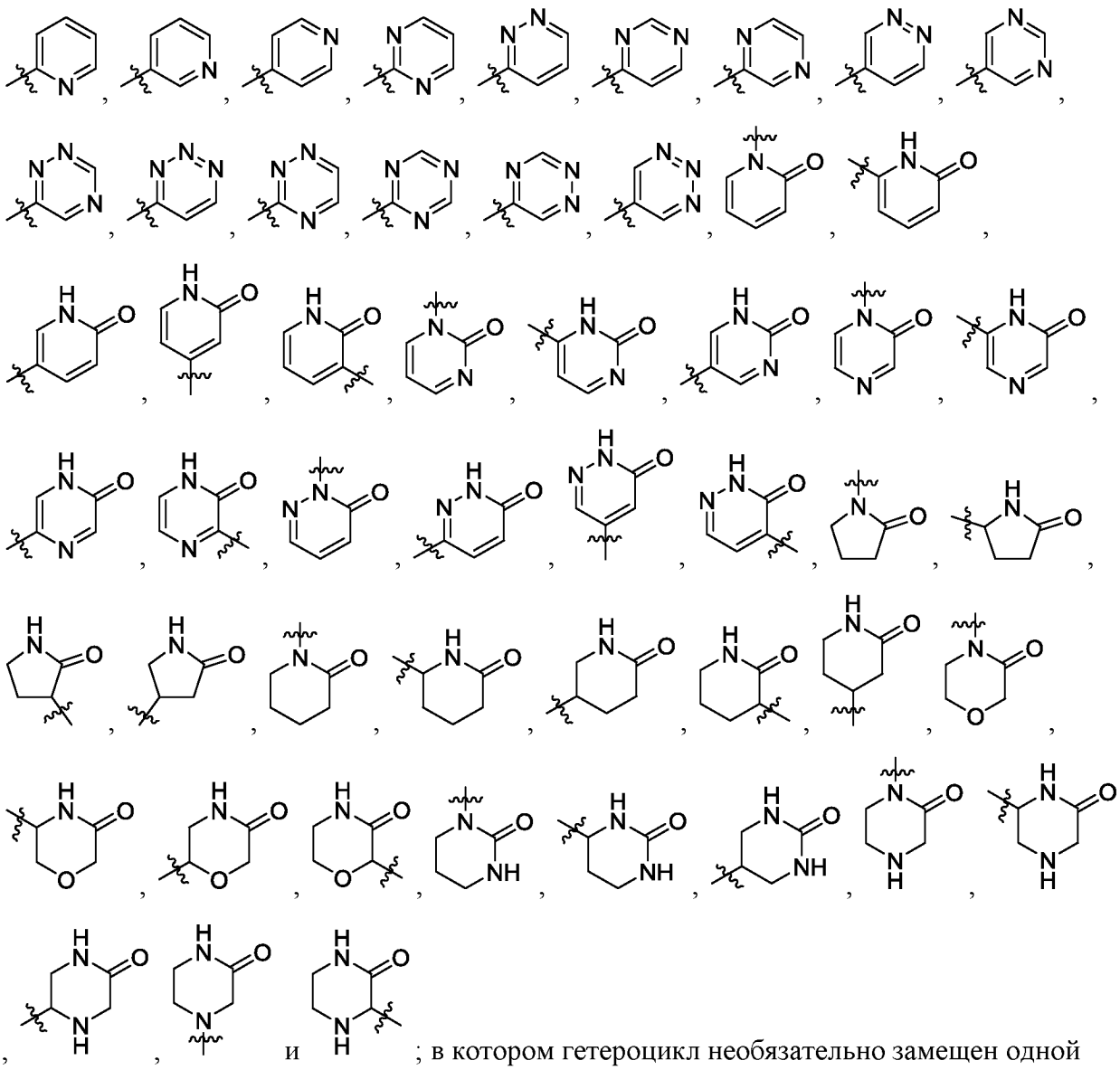
[0166] В любом из описанных в настоящем документе вариантов изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно

замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом.

[0167] В некоторых вариантах изобретения R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

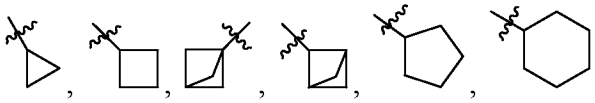
[0168] В некоторых особых вариантах изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев по отдельности являются H, Me, Et,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

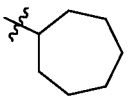
[0169] В некоторых особых вариантах изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев по отдельности являются гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из 



; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

[0170] В некоторых особых вариантах изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев по отдельности являются циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0171] В некоторых особых вариантах изобретения R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев по отдельности являются  или

 , каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

[0172] В некоторых вариантах изобретения соединение, имеющее формулу I, выбрано из группы, состоящей из соединений 1-338, указанных в таблице 1 ниже.

Сокращения

ACN	Ацетонитрил (АЦН)
9-BBN	9-Борабицикло[3.3.1]нонан (9-ББН)
BOP	Бензотриазол-1-илокситрис(диэтиламино)фосфоний гексафторфосфат (БОФ)
BOPCl	Бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (БОФCl)
CDI	Карбонилдиимидазол (КДИ)
DAST	Диэтиламиносеры трифторид (ДАСТ)
DCE	1,2-Дихлорэтан (ДХЭ)
DCM	Дихлорметан (ДХМ)
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД)
DIBAL-H или DIBAL	Диизобутилалюминия гидрид (ДИБАЛ-Г или ДИБАЛ)
DIPEA или DIEA	Диизопропилэтиламин (ДИПЭА или ДИЭА)
DMAP	4-Диметиламинопиридин (ДМАП)
DMF	Диметилформамид (ДМФ)
DMSO	Диметилсульфоксид (ДМСО)
EA	Этилацетат (ЭА)
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (ЭДКИ)
HATU	N-[(диметиламино)(3H-1,2,3-триазолело(4,4-b)пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат
HBTU	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
HOBT или HOBt	1-Гидроксибензотриазол (ГОБТ или ГОВt)
LDA	Лития диизопропиламид (ЛДА)
NBS	*N*-бромсукцинимид (НБС)
NCS	*N*-хлорсукцинимид (НХС)
NIS	*N*-йодосукцинимид (НИС)

NMP	*N*-Метилпирролидон (НМП)
PCC	Пиридиния хлорохромат (ПХХ)
PDC	Пиридиния дихромат (ПДХ)
PE	Петролейный эфир (ПЭ)
PyBOP	1H-Бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфонийгексафторфосфат
SEM	[2-(Триметилсилил)этокси]метилацеталь (СЭМ)
TEA	Триэтиламин (ТЭА)
TEMPO	2,2,6,6-Тетраметил-1-пиперидинилокси (ТЕМПО)
TFA или TFAA	Трифторуксусная кислота (ТФК)
THF	Тетрагидрофуран (ТГФ)
TMS	Триметилсилил (ТМС)
TsOH	п-Толуолсульфоновая кислота

Способы приготовления

[0173] Ниже приведены общие синтетические схемы получения соединений по настоящему изобретению. Эти схемы являются пояснительными и не ограничивают возможных способов, которые специалист в данной области может использовать для получения соединений, описанных в настоящем документе. Специалистам в данной области будут очевидны различные способы получения. Кроме того, различные стадии синтеза могут выполняться в чередующейся последовательности или порядке, необходимом для получения целевого соединения(й). Приведенные ниже реакции носят пояснительный характер и не являются ограничивающими в части получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в настоящем документе.

[0174] На схемах 1-9 ниже изображены пути синтезирования, которые могут быть использованы для синтеза соединений по настоящему изобретению, *например*, соединений, имеющих структуру, соответствующую формуле I, или их предшественников. Специалисты в данной области могут предусмотреть различные модификации этих способов для достижения результатов, аналогичных результатам, достигаемым при помощи описанных ниже изобретений. В приведенных ниже вариантах изобретения путь синтезирования описан с использованием в качестве примеров соединений I-4, I-6, I-4a, I-6a, I-7, I-7b, I-10, I-10a и I-13. С помощью методов, аналогичных изображенным на схемах 1-9, или с помощью способов, известных в данной области, могут быть получены другие соединения, имеющие формулу I. В общем пути синтезирования, изображенном на схемах 1-9, и примерах, описанных в разделе

«Примеры» ниже, представлены способы, используемые для получения описанных в настоящем документе соединений.

[0175] Как показано на схеме 1, соединение I-4 может быть получено из соединения I-1a или I-1b.

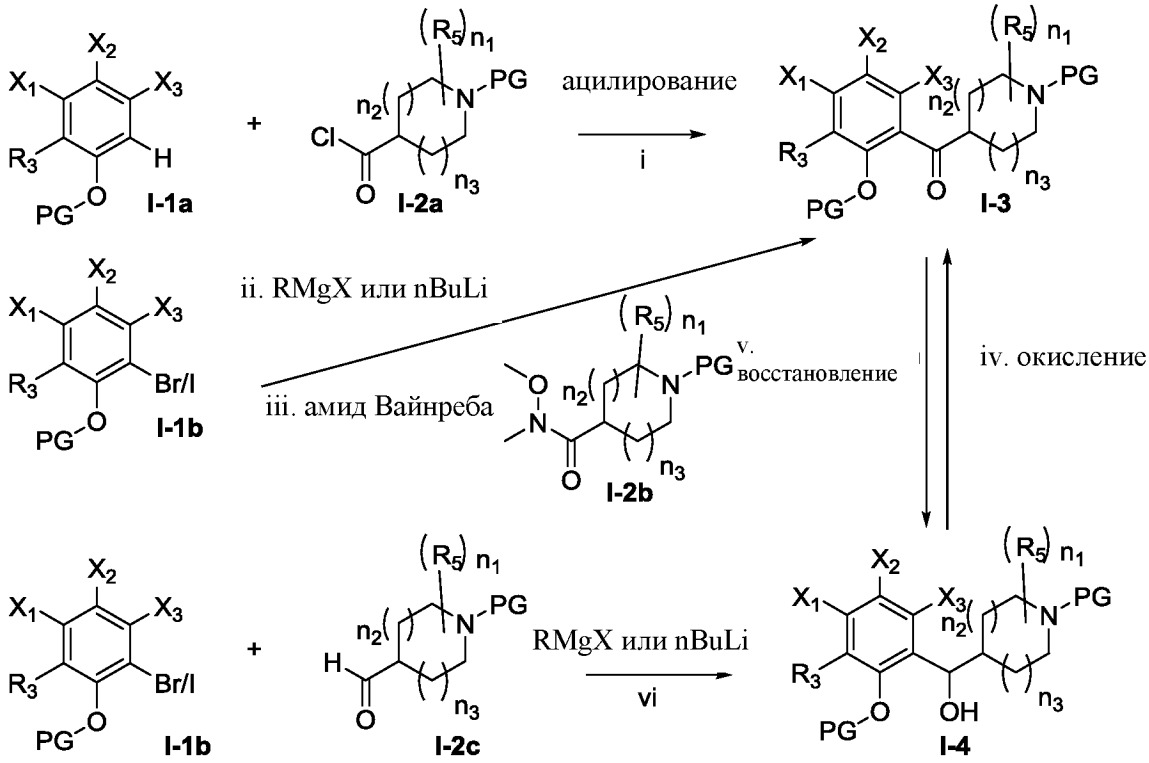


Схема 1

[0176] Соединения I-1a, I-1b, I-2a, I-2b и I-2c могут быть получены любым известным в данной области способом. На схеме 1, «Br/I» означает заместитель Br или I, а PG означает защитную группу. Примеры защитных групп включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 1, стадия i, промежуточный кетон I-3 может быть синтезирован при помощи реакции Фриделя-Крафтса защищенного фенола I-1a с надлежащим образом защищенным хлоридом кислоты I-2a в присутствии кислоты Льюиса. Примеры кислоты Льюиса включают, без ограничения, хлорид алюминия III. Как вариант, арилбромид или иодид I-1b превращается в соответствующий реактив Гриньяра, *например*, путем обработки хлоридом изопропилмагния (R – изопропил) или в соответствующий ариллитиевый реагент путем обработки бутиллитием (стадия ii). Полученный органометаллический реагент вступает в реакцию с амидом Вайнреба I-2b с

образованием кетона I-3. Кетон I-3 может быть восстановлен с использованием подходящего восстановителя с получением спирта I-4 (стадия v). Примеры подходящих восстановителей включают, без ограничения, $NaBH_4$. Как еще один вариант, арилбромид или иодид I-1b превращается в соответствующий реактив Гриньяра, *например*, путем обработки хлоридом изопропилмагния (R – изопропил) или в соответствующий ариллитиевый реагент путем обработки бутиллитием, а полученный органометаллический реагент вступает в реакцию с альдегидом I-2c с образованием бензилового спирта I-4 (стадия vi). Бензиловый спирт I-4 может окисляться до кетона I-3 под воздействием окислителя, *такого как* периодинан Десса-Мартена. Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединении I-4 защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0177] Как показано на схеме 2, соединение I-6 может быть получено из соединения I-1b, I-2d или I-3.

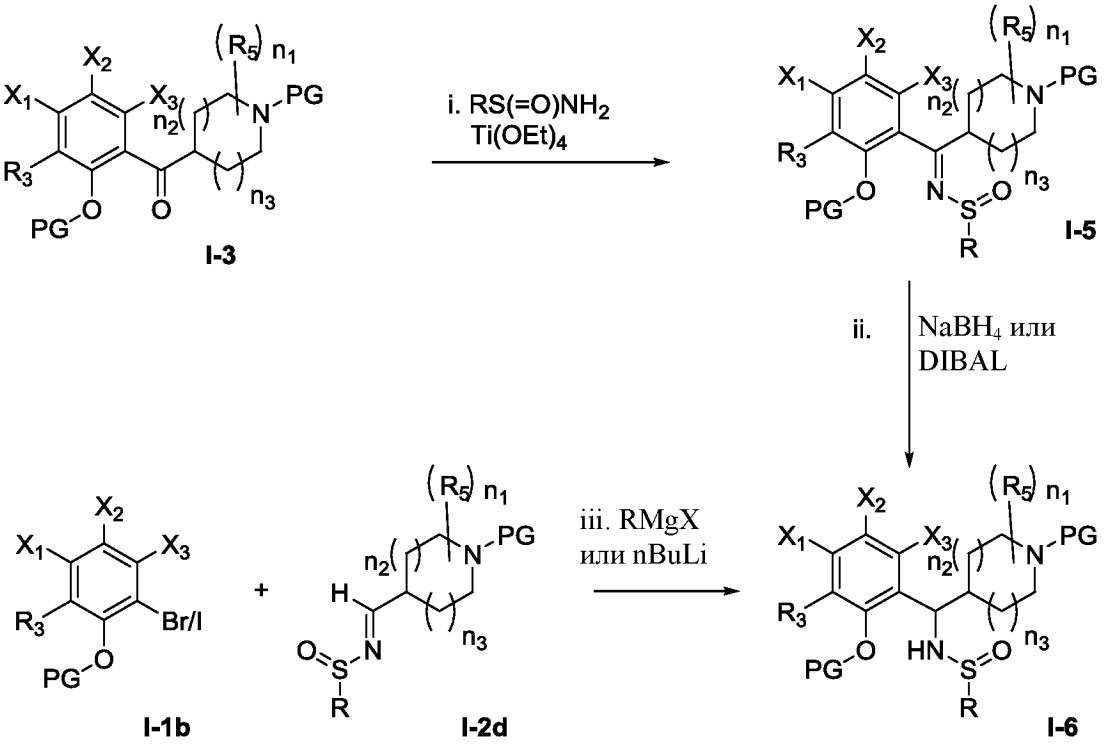


Схема 2

[0178] Соединения I-1b и I-2d могут быть получены любым известным в данной области способом. Соединение I-3 может быть получено способом, изображенным на схеме 1. На схеме 2, «Br/I» означает заместитель Br или I, а PG означает защитную группу. Примеры защитной группы включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc,

другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 2, стадия i, соединения, имеющие формулу I, в которой R_1 включает аминогруппу (*например*, соединение I-6), могут быть получены из кетона I-3 путем образования сульфинилимина I-5 при нагревании кетона I-3 с алкилсульфинимидом, таким как *трет*-бутилсульфинимид (*т.е.* R – алкил, такой как *трет*-бутил) в присутствии кислоты Льюиса (*например,* тетраэтоксида титана). В результате восстановления сульфинилимина I-5 восстановителем, *таким как* борогидрид натрия или диизобутилалюминийгидрид (DIBAL), образуется сульфинимид I-6 (стадия ii). Единственный энантиомер соединения I-6 может быть получен известными в данной области способами. Как вариант, на стадии iii соединение I-6 может быть синтезировано путем получения реактива Гриньяра или литийорганического реагента из I-1b и взаимодействия полученного реагента Гриньяра или литийорганического реагента с сульфинилимином I-2d (полученным из I-2c по схеме 1 с помощью известного в данной области способа) с образованием непосредственно I-6. Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединении I-6 защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0179] Как показано на схеме 3, соединения I-3a, I-4a и I-6a могут быть получены из соединений I-1d и I-2b, I-1d и I-2c, а также I-1d и I-2d, соответственно.

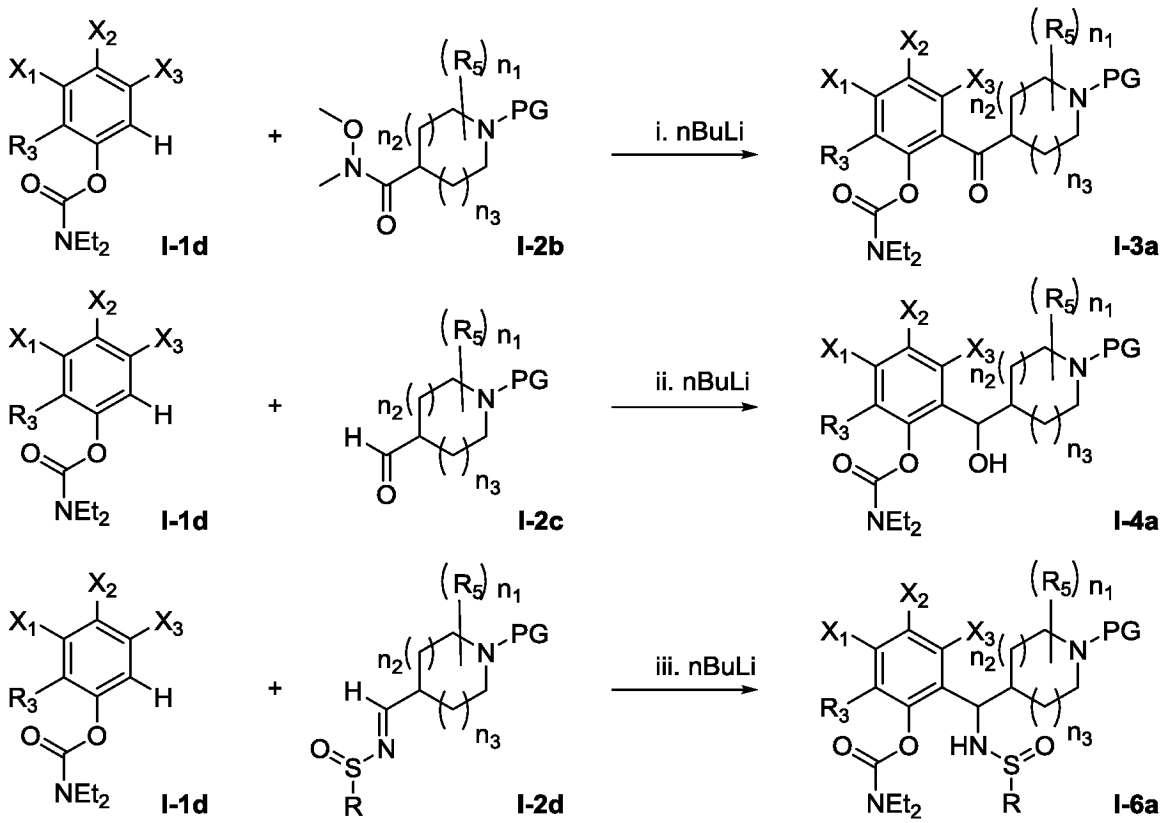


Схема 3

[0180] Соединения I-1d, I-2b, I-2c и I-2d могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 3, PG означает защитную группу. Примеры защитной группы включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 3, стадии i, ii или iii, надлежащим образом защищенный фенол, такой как диэтилкарбамат I-1d, может быть активирован путем литирования орто до карбамата и вступать в реакцию с амидом Вайнреба I-2b (стадия i), альдегидом I-2c (стадия ii) или сульфинилимином I-2d (стадия iii), как показано на схеме 3. Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединениях I-4a и I-6a защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов. Кетон I-3a может быть восстановлен подходящим восстановителем (*таким как* $NaBH_4$) с получением соответствующего спирта (не показан). Затем из полученного спирта могут избирательно удаляться защитные группы, а полученное соединение со

свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0181] Как показано на схеме 4, соединения I-4, I-3' и I-7 могут быть получены из соединения I-3.

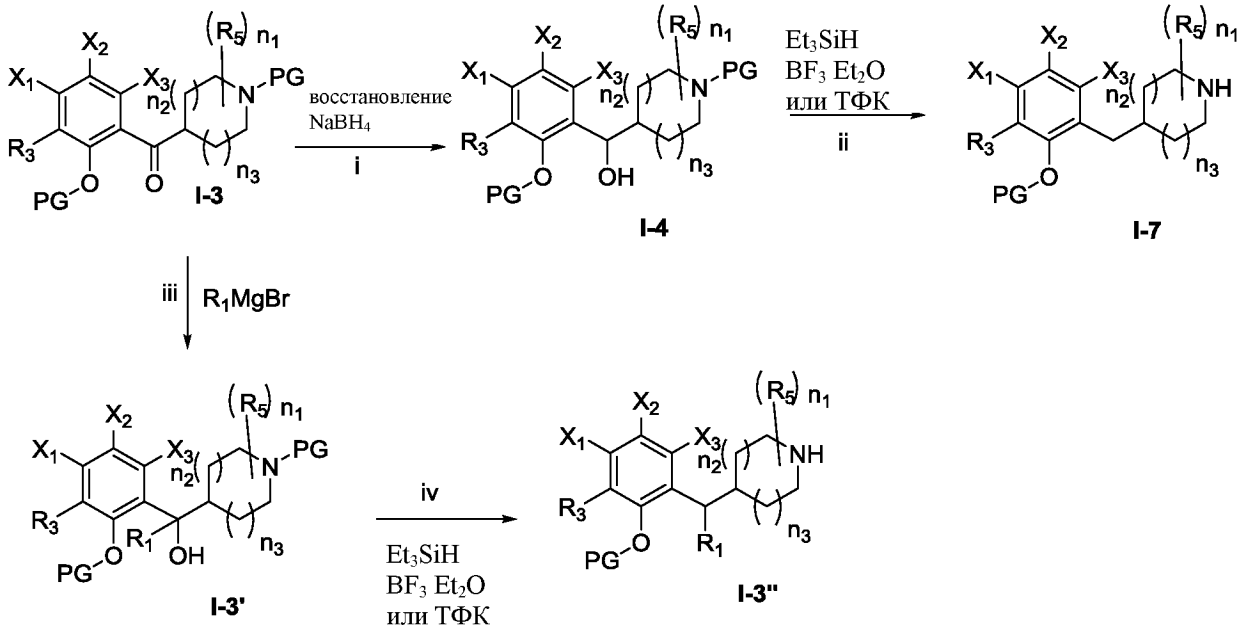


Схема 4

[0182] Соединение I-3 может быть получено способом, изображенным на схеме 1. Как показано на схеме 4, PG означает защитную группу. Примеры защитной группы включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 4, для соединений, имеющих формулу I, в которой $R_1 = R_2 = H$ (*например*, соединение I-7), кетон I-3 восстанавливают до спирта I-4 восстановителем (*таким как* борогидрид натрия; стадия i). Затем спирт I-4 восстанавливают силаном, таким как триэтилсилан, в присутствии кислоты Льюиса, такой как эфират трехфтористого бора, или кислоты, такой как трифторуксусная кислота, с получением соединения I-7 (стадия ii). Если азотзащитной группой является Boc, азотзащитная группа удаляется в этих условиях с образованием бензилциклического амина I-7. Для соединений, в которых R_1 является алкилом, кетон I-3 обрабатывают соответствующим реактивом алкил Гриньяра (*например*, R_1MeBr) для получения спирта I-3' (стадия iii). Как показано на схеме 4, стадия iv, спирт I-3' может быть восстановлен триэтилсиланом с помощью метода, аналогичного тому, который

использовался на стадии ii для удаления OH-группы с получением соединения I-3'' (в котором азотзащитной группой является Boc, азотзащитная группа удаляется в этих условиях). Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединениях I-3'' и I-7 защитные группы, а полученные соединения со свободной фенольной OH-группой могут необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0183] Как показано на схеме 5, соединение I- 7b может быть получено из соединений I-8 или I-9.

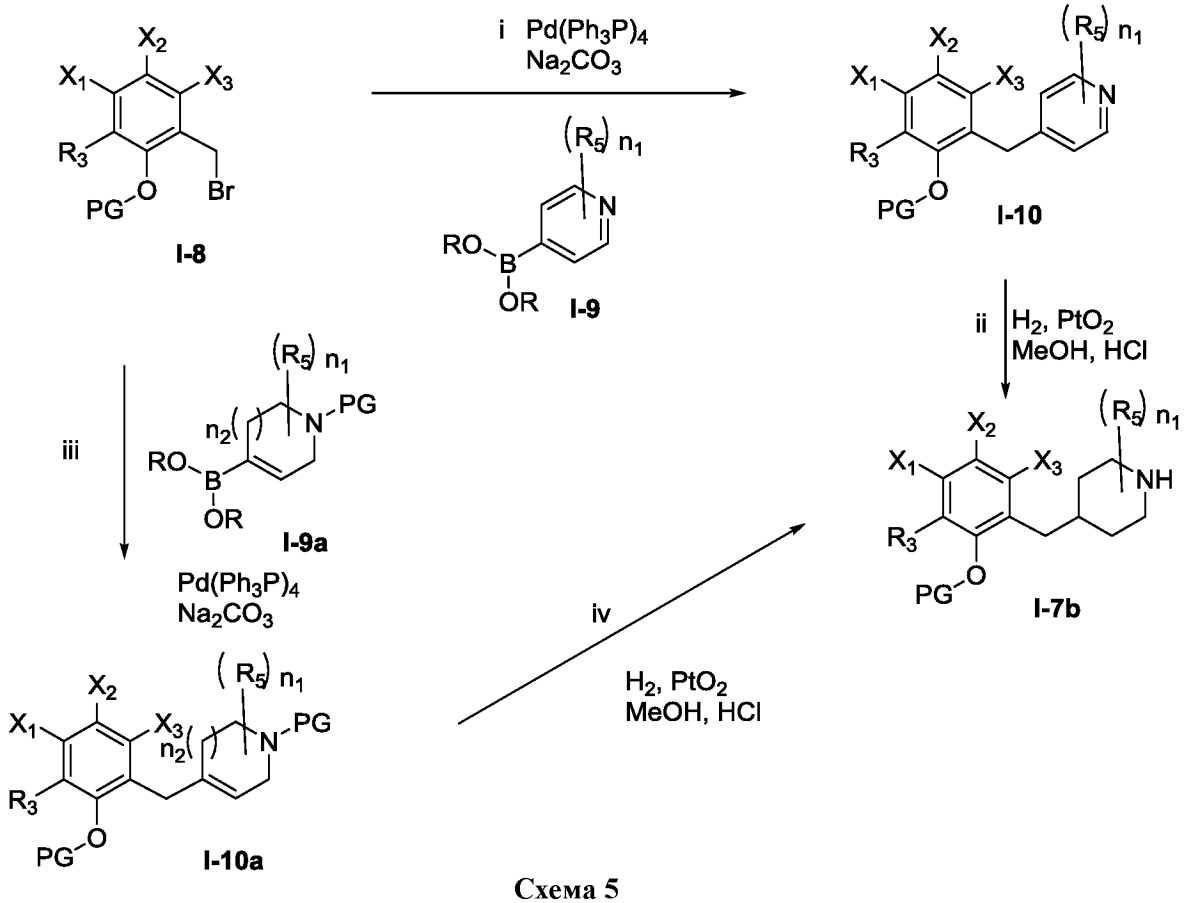


Схема 5

[0184] Соединения I-8, I-9a и I-9 могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 5, PG означает защитную группу. Примеры защитной группы включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 5, другим способом получения соединения, имеющего формулу I, в которой $R_1 = R_2 = H$ и $n_2 = n_3 = 1$, является взаимодействие бромистого бензила I-8 с пиридинбориновой кислотой или боронатным эфиром I-9 (R – водород или алкил) с палладиевым

катализатором, таким как тетракис трифенилфосфином палладия с получением бензилпиридина I-10 (стадия i). В результате восстановления пиридина I-10 восстановителем (*таким как* водород над оксидом платины в присутствии кислоты (*например*, HCl)) получается бензилпиперидин I-7b. Как вариант, после аналогичных стадий (стадии iii и iv) для получения соединения I-7b можно использовать винилборонат I-9a. На стадиях i и iii можно использовать основание, такое как Na_2CO_3. Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединении I-7b защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0185] Как показано на схеме 6, соединение I-7 может быть получено из соединений I-1b и I-11.

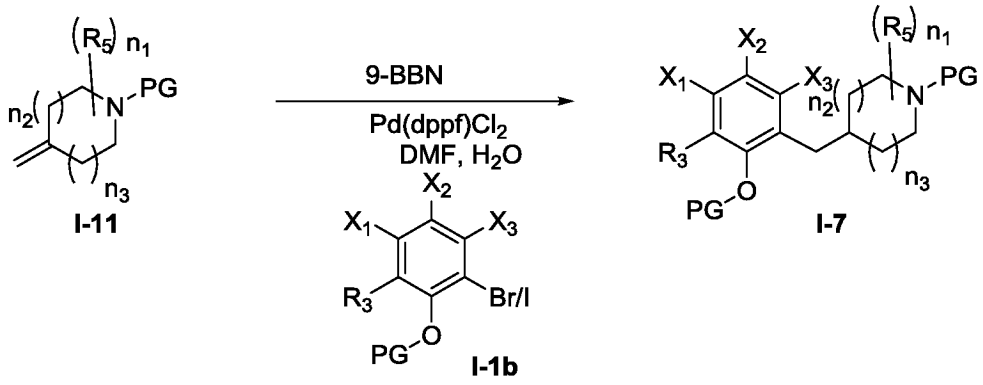


Схема 6

[0186] Соединения I-11 и I-1b могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 6, PG означает защитную группу. Примеры защитной группы включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 6, другим способом получения соединения, имеющего формулу I, в которой $R_1 = R_2 = H$, является гидроборирование экзоциклического алкенилциклического амина I-8 и связывание полученного бороната с бром- или йодофенолом I-1b с использованием палладиевого катализатора (*такого как* $Pd(dppf)Cl_2$). Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединении I-7 защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0187] Как показано на схеме 7, соединение I-7 может быть также получено из соединений I-1b и I-12.

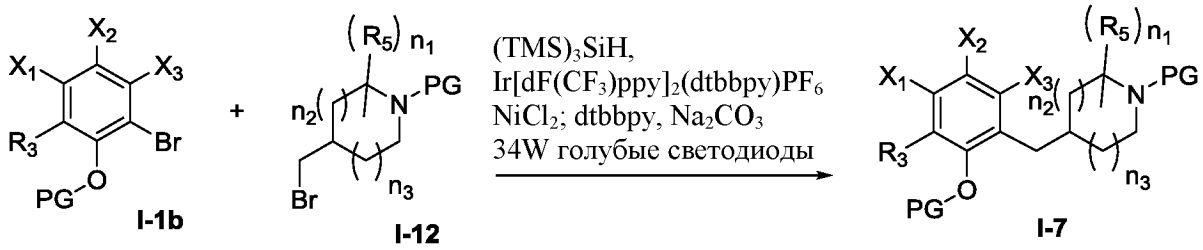


Схема 7

[0188] Соединения I-12 и I-1b могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 7, PG означает защитную группу. Примеры защитных групп включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 7, другим способом получения соединения, имеющего формулу I, в которой $R_1 = R_2 = H$, является окислительно-восстановительная реакция бромфенола I-1b и бромметилциклического амина I-12 под действием света с использованием трис-триметилсилилсилана, сочетания иридиевого и никелевого катализатора (*такого как* $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ и $NiCl_2$, соответственно) при облучении светом голубого светодиода. Затем могут избирательно удаляться содержащиеся в соединении I-7 защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0189] Как показано на схеме 8, соединение I-13 может быть получено из соединений I-8 или I-2d.

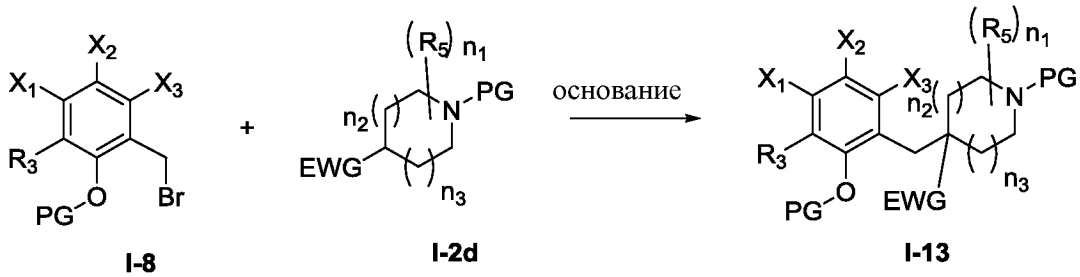


Схема 8

[0190] Соединения I-8 и I-2d могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 8, PG означает защитную группу. Примеры защитных групп включают, без ограничения, Me, аллил, Ac, Boc, другую

алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или NH_2. В настоящем документе приведены и другие заместители. Как показано на схеме 8, соединения, имеющие формулу I, с заместителем R_9 могут быть получены реакцией циклического амина I-2d, содержащего электроноакцепторную группу (EWG), такую как сложный эфир или нитрил, с бензилбромидом I-8 в присутствии основания, такого как гексаметилдисилазид натрия, с образованием соединения I-13. В этой реакции может быть использовано любое подходящее основание. Сложноэфирная или нитрильная группа (или другая электроотводящая группа) в соединении I-13 может превращаться в спектр групп R_9, описанных в настоящем документе, известными в данной области способами. Затем вместе с целевыми группами R_9 могут избирательно удаляться содержащиеся в полученных соединениях защитные группы, а полученное соединение со свободными NH- и/или фенольными OH-группами может необязательно превращаться в соединение, имеющее формулу I, с помощью известных в данной области способов.

[0191] Соединения, имеющие формулу I, включающую другие заместители R_1 и R_2, могут быть синтезированы из кетона I-3, например, восстановительным аминированием, реакцией Виттига с последующим циклопропанированием или гидроборированием, или из спирта I-4 путем превращения в соответствующий бромид и замещения бромида нуклеофилом.

[0192] Как показано на схеме 9, соединения, имеющие формулу (I), в которой R_1 – NH_2, n_2=1 и n_3=1 (например, соединения I-16 и I-17) могут быть получены из соединений I-1e и I-14.

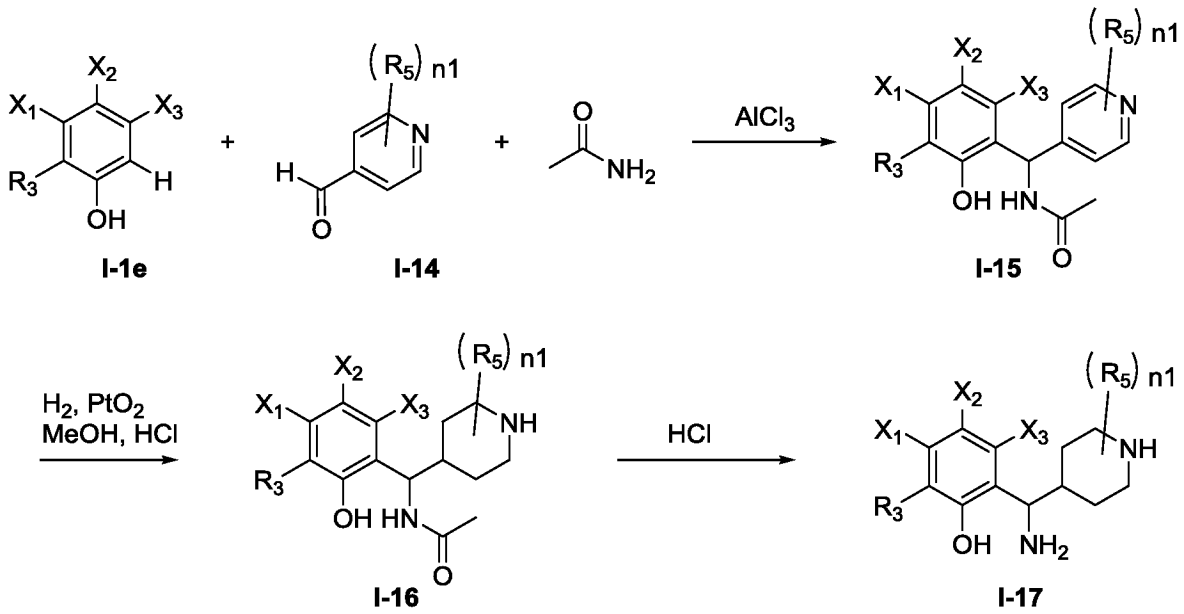


Схема 9

[0193] Соединения I-14 и I-1e могут быть получены любым известным в данной области способом. Как показано на схеме 9, трехкомпонентную реакцию фенола I-1e, пиридинового альдегида I-14 и ацетамида проводят путем необязательного нагревания всех трех компонентов с трихлоридом алюминия без растворителя с получением ацетамида I-15. Гидрирование над оксидом платины приводит к восстановлению пиридина до пиперидина I-16, а в результате кислотного гидролиза получается амин I-17.

[0194] Реакции, описанные в схемах 1-9, могут проводиться в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают, без ограничения, ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, ДМФ, ТГФ, МТБЭ или толуол. Реакции, описанные в схемах 1-9, могут проводиться в инертной среде, например, в среде азота или аргона, либо реакция может проводиться в запаянной трубке. Реакционную смесь можно нагревать в микроволновой печи или нагревать до повышенной температуры. Подходящая повышенная температура включает, без ограничения, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °C или выше или температуру дефлегмирования/кипения используемого растворителя. Как вариант, реакционную смесь можно охлаждать в холодной ванне при температуре ниже комнатной, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78 или -90 °C. Реакцию можно ускорить путем удаления растворителя или разделения фазы органического растворителя на одну или несколько водных фаз, каждая из которых необязательно содержит NaCl, $NaHCO_3$ или NH_4Cl. Содержащийся в органической фазе растворитель может быть удален путем испарения при пониженном вакууме, а полученный остаток можно очистить с помощью

колонки, набитой силикагелем, или высокоэффективного жидкостного хроматографа (ВЭЖХ).

Лекарственные вещества

[0195] Объектом данного изобретения также является лекарственное вещество, содержащее, как минимум, одно из описанных в настоящем документе соединений, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0196] Другим объектом данного изобретения является лекарственное вещество, содержащее, как минимум, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из описанных в настоящем документе соединений, имеющих формулу I, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0197] В определенных вариантах изобретения вещество находится в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Вещество может вводиться пациенту любым подходящим способом введения, включая, без ограничения, пероральный и парентеральный.

[0198] Используемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, вещество или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, наполнитель, растворитель или обволакивающий материал, участвующий в переносе или транспортировании соответствующего фармацевтического вещества из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими компонентами препарата и не наносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; вода, не содержащая пирогенов; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые

вещества, используемые в фармацевтических составах. Термин «носитель» означает органический или неорганический компонент, натуральный или синтетический, с которым объединен активный компонент для удобства применения. Кроме того, компоненты лекарственных веществ также могут смешиваться с соединениями по данному изобретению и друг с другом без взаимодействия, которое существенно ухудшило бы целевую фармацевтическую эффективность.

[0199] Как указано выше, в некоторых вариантах изобретения такие фармацевтические вещества могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. В этом случае термин «фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные, неорганические и органические кислотно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по данному изобретению или путем отдельного вступления в реакцию очищенного соединения по данному изобретению в его форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и путем выделения образованной таким образом соли. Типичные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонатные соли и пр. (*См.*, к примеру, работу Berge *et al.*, (1977) “Pharmaceutical Salts” (Фармацевтические соли), *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

[0200] Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, полученные, *к примеру*, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие типичные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как гидрохлоридная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная кислота и т.д.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, бутионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этан дисульфоновая, щавелевая, изотионовая кислота и т.д.

[0201] В других случаях соединения по настоящему изобретению могут содержать одну или более кислотообразующих функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми

основаниями. В таких случаях термин «фармацевтически приемлемые соли» означает относительно нетоксичные, неорганические и органические основно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по данному изобретению или путем отдельного вступления в реакцию очищенного соединения по данному изобретению в его форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные щелочные или щелочноземельные соли включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.д. Типичные органические амины, пригодные для получения основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.д. (*См.*, к примеру, Berge *et al.*, supra).

[0202] Вещества могут также содержать смачивающие реагенты, эмульгаторы и смазки, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида с полибутиленоксидом, а также красители, разделительные смазки, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

[0203] Составы по настоящему изобретению включают составы, подходящие для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и подъязычное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы в целях удобства могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного компонента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет зависеть от получающего лечение реципиента и способа введения. Как правило, количество активного компонента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, соответствует количеству соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Обычно, из 100% такое количество находится в пределах приблизительно от 1% до 99% активного компонента, предпочтительно приблизительно от 5% до 70%, наиболее предпочтительно приблизительно от 10% до 30%.

[0204] Способы получения этих составов или веществ включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению с носителем и, необязательно, одним или несколькими вспомогательными компонентами. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения по настоящему изобретению с

жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими, при необходимости, с последующим приданием продукту формы.

[0205] Составы по данному изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, веществ в оболочке, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акация) и/или в виде жидкостей для полоскания рта и т.п., каждая из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного компонента. Соединение по настоящему изобретению может также вводиться в виде болюса, электролитного раствора или пасты.

[0206] В твердых лекарственных формах по данному изобретению для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный компонент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любым из следующих материалов: наполнители или заполнители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и гликолят крахмала натрия; замедлители растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; смачивающие реагенты, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида с полибутиленоксидом; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазочные материалы, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае применения капсул, таблеток и пилюль лекарственные вещества могут также содержать буферные агенты. Твердые вещества аналогичного типа также могут использоваться в качестве наполнителей мягких и твердых желатиновых капсул, таких как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

[0207] Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с использованием одного или нескольких вспомогательных компонентов. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего (такого как,

желатин или гидроксибутилметилцеллюлоза), смазки, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (такого как, гликолат крахмала натрия или сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[0208] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических веществ по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического производства. Их рецептура может быть составлена так, чтобы обеспечивалось медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного компонента с использованием, например, гидроксибутилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения целевого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых веществ, которые непосредственно перед использованием могут растворяться в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций. Эти вещества могут также необязательно содержать затемнители и могут иметь состав, позволяющий необязательно с замедленной скоростью высвобождать активный компонент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта. Примеры возможных капсулирующих веществ включают полимерные вещества и воски. Активный компонент также может быть в микроинкапсулированной форме, если уместно, с одним или несколькими из описанных выше наполнителей.

[0209] Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по данному изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному компоненту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие компоненты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот

сорбитана и их смеси. Кроме того, для растворения соединений могут использоваться циклодекстрины, *такие как* гидроксибутил-β-циклодекстрин.

[0210] Помимо инертных разбавителей, вещества для перорального применения могут также включать такие вспомогательные вещества, как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[0211] В дополнение к активным соединениям, суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[0212] Лекарственные формы для местного или внутрикожного применения соединения по настоящему изобретению включают порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть в стерильных условиях смешано с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами, буферными растворами или пропеллентами.

[0213] В дополнение к активному соединению по настоящему изобретению, мази, пасты, кремы и гели могут содержать, такие вспомогательные вещества, как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[0214] В дополнение к соединению по настоящему изобретению, порошки и аэрозоли могут содержать такие вспомогательные вещества, как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или их смеси. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как пропан и бутан.

[0215] Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом, которое заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования фармацевтических веществ в соответствующей среде. Для повышения эффективности прохождения фармацевтических веществ по данному изобретению через кожу также могут использоваться усилители абсорбции. Такую скорость прохождения можно регулировать либо при помощи регулирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[0216] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также считаются входящими в объем данного изобретения.

[0217] Лекарственные вещества по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, включают одно или несколько соединений по данному изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые непосредственно перед использованием могут быть восстановлены до стерильных растворов или дисперсий для инъекций и которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие вещества или загустители.

[0218] В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить его всасывание при подкожном или внутримышечном введении. Это может достигаться путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего низкой растворимостью в воде. В этом случае скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Как вариант, замедленная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде. Одной из стратегий инъекции вещества замедленного всасывания заключается в использовании сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида, при этом при комнатной температуре среда переходит в жидкое состояние и затвердевает при температуре тела.

[0219] Инъекционные формы замедленного всасывания изготавливаются путем формирования матриц микрокапсул рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно регулировать в зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли (ортоэфиры) и поли (ангидриды). Составы форм замедленного всасывания также получают путем захвата лекарственного средства в липосомах или микроэмульсиях, совместимых с тканями организма.

[0220] При введении соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственных препаратов людям и животным, они могут вводиться в чистом виде или в

виде лекарственного вещества, содержащего, к примеру, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного компонента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[0221] Соединения и лекарственные вещества по настоящему изобретению могут использоваться в комбинированном лечении, то есть соединения и лекарственные вещества могут вводиться одновременно с одним или несколькими другими целевыми терапевтическими средствами или медицинскими процедурами, до или после них. В определенном сочетании методов лечения (терапевтических средств или процедур) для комбинированного режима будет учитываться совместимость необходимых терапевтических средств и/или процедур и необходимого целевого терапевтического эффекта. Также следует понимать, что применяемые методы лечения могут обеспечивать достижение целевого эффекта при одной и той же патологии (например, соединение по настоящему изобретению можно вводить одновременно с другим лекарственным препаратом). Примеры другого лекарственного препарата включают, без ограничения, биологическое и низкомолекулярное противоопухолевое средство, иммуномодулятор, иммунодепрессант, противовоспалительное средство, средство против артрита, кортикостероид, противодиарейное средство, антикоагулянт и антитромботическое средство.

[0222] Соединения по данному изобретению можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Соединения можно использовать для лечения артритных состояний у млекопитающих (например, людей, домашнего скота и домашних животных), скаковых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, обладающих переносимостью к таким соединениям.

[0223] Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими компонентами лекарственных веществ по данному изобретению. К такому контейнеру(ам) может прилагаться памятка по форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу лекарственных препаратов или биологических продуктов, отражающая одобрение таким органом производства, использования или продажи для введения человеку.

Введение пациенту

[0224] Еще одним объектом данного изобретения является способ лечения заболевания у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду

млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений, имеющих формулу I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание выбрано из группы заболеваний, состоящей из раковых заболеваний, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистого заболевания и болезни почек.

[0225] В некоторых вариантах изобретения рак выбран из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака ЖКТ (желудка), интраэпителиальных новообразований, лейкозов, лимфом, рака печени, рака легких, меланомы, нейробластом, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почек, саркомы, рака кожи, рака яичек и рака щитовидной железы.

[0226] В некоторых вариантах изобретения воспалительным заболеванием является воспаленное состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительная невропатия. В некоторых вариантах изобретения гастроэнтерологическим заболеванием является воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит.

[0227] В некоторых вариантах изобретения иммунологическим расстройством является отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание (*такое как* ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет I-го типа). В некоторых вариантах изобретения расстройством центральной нервной системы (ЦНС) является болезнь Альцгеймера.

[0228] В некоторых вариантах изобретения нарушением обмена веществ является ожирение или сахарный диабет II-го типа. В некоторых вариантах изобретения сердечно-сосудистым заболеванием является ишемический инсульт. В некоторых вариантах изобретения болезнью почек является хроническая болезнь почек, нефрит или хроническая почечная недостаточность.

[0229] В некоторых вариантах изобретения видом млекопитающих является человек.

[0230] В некоторых вариантах изобретения заболевание выбрано из группы, состоящей из раковых заболеваний, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I-го типа, болезни Альцгеймера, воспаленного состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза,

спондилита, пародонтита, воспалительного заболевания кишечника, ожирения, сахарного диабета II-го типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их сочетания.

[0231] Еще одним объектом данного изобретения является описанный в настоящем документе способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения, имеющего формулу I, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0232] В некоторых вариантах изобретения описанные в настоящем документе соединения избирательно блокируют калиевые каналы Kv 1.3 с минимальной или без нецелевой ингибирующей активности в отношении других калиевых каналов или в отношении кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах изобретения описанные в настоящем документе соединения не блокируют каналы hERG и, следовательно, имеют целевые профили безопасности для сердечно-сосудистой системы.

[0233] Некоторые объекты настоящего изобретения предусматривают введение пациенту эффективного количества вещества для достижения определенного результата. Таким образом, низкомолекулярные вещества, применимые в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть приготовлены любым способом, подходящим для использования в фармацевтическом производстве.

[0234] Составы по данному изобретению вводят в фармацевтически приемлемых растворах, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферные агенты, консерванты, совместимые носители, вспомогательные вещества и необязательно другие лекарственные компоненты.

[0235] Для использования в терапии эффективное количество соединения можно вводить пациенту любым способом, обеспечивающим поглощение соединения соответствующими клетками-мишенями. «Введение» лекарственного вещества по настоящему изобретению возможно любым способом, известным специалисту в данной области. Способы введения включают, без ограничения, пероральный, трансдермальный способы (*например*, через пластырь), парентеральные инъекции (подкожные, внутрикожные, внутримышечные, внутривенные, внутрибрюшинные, интратекальные и т.д.) или через слизистые (интраназальные, интратрахеальные, ингаляционные, интраректальные, интравагинальные и т.д.). Инъекция может быть болюсной или непрерывной инфузией.

[0236] Например, лекарственные вещества по данному изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Они также могут вводиться интраназально, путем ингаляции, местно, перорально или в виде имплантатов, а также ректально или вагинально. Подходящими жидкими или твердыми формами фармацевтических препаратов являются, например, водные или физиологические растворы для инъекций или ингаляций, микроинкапсулированные, покрытые оболочкой, покрытые микроскопическими частицами золота, содержащиеся в липосомах, распыляемые формы, аэрозоли, гранулы для имплантации в кожу или высушенные на остром предмете для введения путем нанесения царапин на кожу. Лекарственные вещества также включают гранулы, порошки, таблетки, покрытые оболочкой таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с длительным высвобождением активных соединений, при приготовлении которых обычно используются формообразующие наполнители и добавки и/или вспомогательные вещества, такие как разрыхлители, связующие, покрывающие агенты, способствующие набуханию агенты, смазки, ароматизаторы, подсластители или растворители, как описано выше. Лекарственные вещества подходят для использования в различных системах доставки лекарственных веществ. С существующими способами доставки лекарственных веществ можно вкратце ознакомиться в работе Langer R (1990) *Science (Наука)* 249:1527-33, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

[0237] Концентрация соединений, введенных в вещества, используемые в способах по настоящему изобретению, может быть в пределах приблизительно от 1 наномоль до 100 μмоль. Эффективными считаются дозы приблизительно от 10 пикомоль/кг до 100 микромоль/кг.

[0238] Лекарственные вещества предпочтительно готовят и вводят в единицах дозирования. Единицами дозирования жидких веществ являются флаконы или ампулы для инъекций или другого парентерального введения. Единицами дозирования твердых веществ являются таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут потребоваться различные дозы, в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (*m.e.* профилактической или терапевтической), характера и тяжести патологии, возраста и массы тела пациента. Заданную дозу можно вводить как в виде однократных, отдельных единиц дозирования, так и в виде нескольких меньших единиц дозирования. Объектом данного изобретения также является повторное и многократное введение доз с заданными суточными, недельными или месячными интервалами.

[0239] Вещества могут вводиться в чистом виде или в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, однако фармацевтически неприемлемые соли могут быть также использованы для приготовления фармацевтически приемлемых солей. Такие соли включают, без ограничения, соли, полученные из таких кислот, как: соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, малеиновая, уксусная, салициловая, п-толуолсульфоновая, винная, лимонная, метансульфоновая, муравьиная, малоновая, янтарная, нафталин-2-сульфоновая и бензолсульфоновая. Кроме того, такие соли могут быть получены в виде солей щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как соли натрия, калия или кальция группы карбоновых кислот.

[0240] Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2% вес./об.); лимонную кислоту и соль (1-3% вес./об.); борную кислоту и соль (0,5-2,5% вес./об.) и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% вес./об.). Подходящие консерванты включают бензалкония хлорид (0,003-0,03% вес./об.; хлорбутанол (0,3-0,9% вес./об.); парабены (0,01-0,25% вес./об.) и тимеросал (0,004-0,02% вес./об.).

[0241] Вещества, подходящие для парентерального введения, включают стерильные водные препараты, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. К приемлемым носителям и растворителям относятся вода, раствор Рингера, физиологический раствор с фосфатным буфером и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или питательной взвеси обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое мягкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных препаратов находят применение такие жирные кислоты, как олеиновая кислота. Составы носителей, подходящие для подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутривенного и т.д. введения, описаны в работе *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0242] Соединения, используемые в данном изобретении, могут доставляться в смесях, состоящих более чем из двух таких соединений. Кроме сочетания соединений, смесь может дополнительно включать одно или несколько вспомогательных веществ.

[0243] Доступны различные пути введения. Тот или иной способ введения выбирают в зависимости от определенного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья пациента, конкретного, требующего лечения заболевания и дозы, необходимой для достижения терапевтической эффективности. В целом, способы по данному

изобретению могут осуществляться с использованием любого способа введения, который является приемлемым с медицинской точки зрения, означая любой способ, который обеспечивает эффективные уровни реакции, не вызывая клинически неприемлемых неблагоприятных эффектов. Предпочтительные способы введения описаны выше.

[0244] Вещества в целях удобства могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения соединений с носителем, которым может быть один или несколько вспомогательных компонентов. Обычно вещества получают путем равномерного и тщательного объединения соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем, или с обоими, при необходимости, с последующим приданием продукту формы.

[0245] Другие системы доставки могут включать системы доставки с замедленным, отсроченным или пролонгированным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединений, обеспечивая повышенное удобство для пациента и врача. Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и известны среднему специалисту в данной области. К ним относятся системы на полимерной основе, такие как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, полиэфирамиды, полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащих лекарственные средства, описаны, к примеру, в Патенте США № 5,075,109. Системы доставки также включают неполимерные системы, такие как: липиды, включая стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; силастические системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с использованием стандартных связующих и наполнителей; частично расплавляющиеся имплантаты; и т.д. Отдельные примеры включают, без ограничения, (a) эрозионные системы, в которых агент по данному изобретению содержится в матрице в форме, как описано в Патентах США №№ 4,452,775, 4,675,189 и 5,736,152 и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент с регулируемой скоростью проникает из полимера, как описано в Патентах США №№ 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686. Кроме того, могут использоваться аппаратные системы доставки на основе насосов, часть которых адаптирована для имплантации.

Анализ эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0246] В некоторых вариантах изобретения описанные в настоящем документе соединения проходят испытания на активность к калиевому каналу Kv1.3. В некоторых вариантах изобретения описанные в настоящем документе соединения проходят испытания электрофизиологию калиевых каналов Kv1.3. В некоторых вариантах изобретения описанные в настоящем документе соединения проходят испытания электрофизиологию hERG.

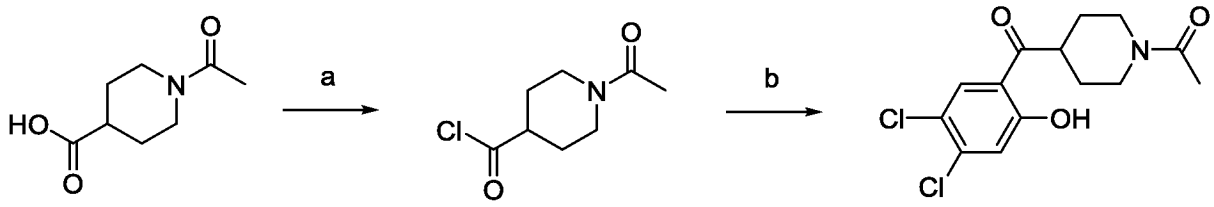
Аналоги

[0247] Приведенные ниже репрезентативные примеры лишь иллюстрируют данное изобретение и ни в коем случае не должны быть истолкованы как ограничивающие объем данного изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие его варианты, в дополнение к тем, которые представлены и описаны в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области из полного содержания настоящего документа, включая приведенные ниже примеры и ссылки на научную и патентную литературу. Следует также принять во внимание, что содержание указанных ниже справочных документов включено в настоящий документ в качестве ссылки для иллюстрации уровня техники. В разделе «Примеры» ниже приведена важная дополнительная информация, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы к практическому применению различных вариантов и аналогов настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[0248] В примерах 1-76 описаны различные промежуточные продукты, используемые в синтезе типичных соединений, имеющих формулу I, описанных в настоящем документе.

Пример 1. Промежуточный продукт 1 (1-(4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-ил)этанон)



[0249] Стадия a:

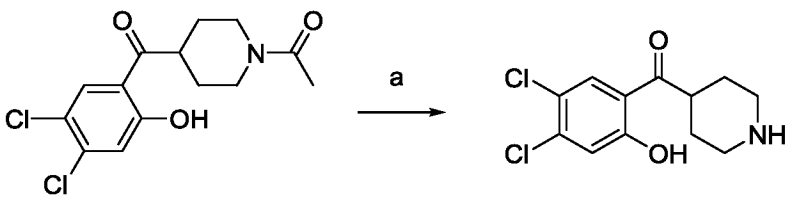
[0250] В раствор 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,00 г, 11,68 ммоль) в ДХЭ (20 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0°C по капле

добавляли $SOCl_2$ (10 мл). Реакционный раствор оставили для нагревания до комнатной температуры. После дополнительного перемешивания в течение 1,5 ч при комнатной температуре полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-ацетилпиперидин-4-карбонилхлорида, который без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

[0251] Стадия b:

[0252] В раствор 1-ацетилпиперидин-4-карбонилхлорида (0,39 г, 2,03 ммоль) в ДХЭ (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 1,2-дихлор-4-метоксибензол (0,30 г, 1,69 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин в атмосфере азота при температуре 0 °C частями добавляли безводный $AlCl_3$ (0,49 г, 3,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до 0 °C полученную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и MeOH (10/1), в результате чего получили неочищенный продукт в виде темно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 56% B до 64% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,98 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 1-(4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-ил)этанон в виде почти белого твердого вещества (85,6 мг, 16%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), эксперимент: 316, 318 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,31 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,69-3,54 (м, 1H), 3,21-3,03 (м, 1H), 2,75-2,58 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,53-1,18 (м, 2H).

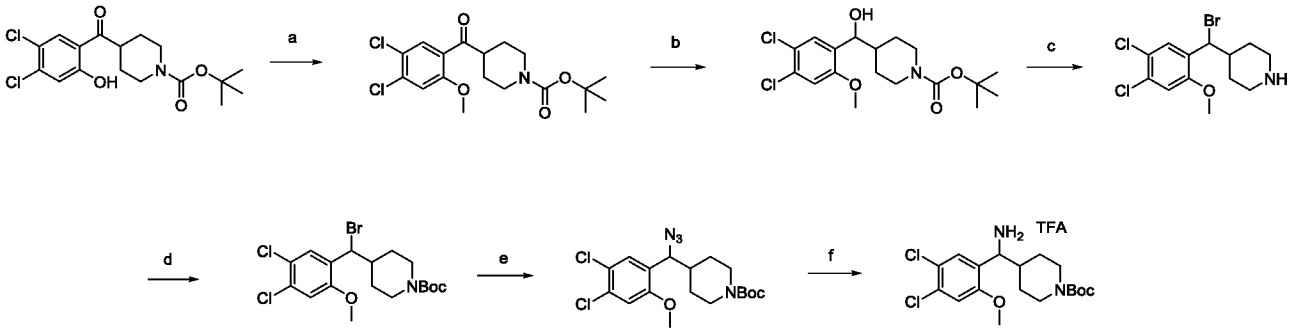
Пример 2. Промежуточный продукт 2 ((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метанон)



[0253] Стадия a:

[0254] Смесь 1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-он (0,15 г, 0,48 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 15 мл) перемешивали в течение 4 ч при температуре 105 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20% B до 60% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 8,5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (4,5-дихлор-2-гидроксифенил) (пиперидин-4-ил)метанон в виде желтого твердого вещества (23,5 мг, 18%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 274, 276 (3 : 2), эксперимент: 274, 276 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (бр, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,96-3,76 (м, 1H).3,12 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,83-2,62 (м, 2H), 1,81 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 1,57-1,34 (м, 2H).

Пример 3. Промежуточный продукт 3 (трет-бутил 4-(амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат трифторуксусной кислоты)



[0255] Стадия a:

[0256] В раствор *трет*-бутил4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,68 ммоль) в ДМФ (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,74 г, 5,36 ммоль) и CH_3I (0,75 г, 5,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (60 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле,

элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,85 г, 83%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2), эксперимент: 388, 390 (3 : 2);

[0257] Стадия b:

[0258] В раствор *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 4,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C частями добавляли $NaBH_4$ (0,25 г, 6,58 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и MeOH (30/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил)циклогексан-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (1,40 г, 82%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 390, 392 (3 : 2), эксперимент: 390, 392 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,41 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,22 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,61 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,25 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,99 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,91-2,74 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,32-1,01 (м, 3H).

[0259] Стадия c:

[0260] В раствор *трет*-бутил4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 6,41 ммоль) в ДХМ (18 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли PBr_3 (3,50 г, 12,81 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 1 ч реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при 0 °C и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный 4-(бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{16}BrCl_2NO$ [M + H]$^+$: 352, 354, 356 (2 : 3 : 1), эксперимент: 352, 354, 356 (2 : 3 : 1).

[0261] Стадия d:

[0262] В раствор 4-[бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидина (2,00 г, 5,66 ммоль) и Et_3N (0,90 г, 8,50 ммоль) в ДХМ (20 мл) в процессе перемешивания при

температуре 0 °C по капле добавляли раствор Boc_2O (1,90 г, 8,50 ммоль) в ДХМ (5 мл). После дополнительного перемешивания в течение 1 ч при 0 °C полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-(бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,30 г, 12% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}BrCl_2NO_3$ $[M + 1 - 56]^+$: 396, 398, 400 (2 : 3 : 1), эксперимент: 396, 398, 400 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,15 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,03 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,81-2,54 (м, 2H), 2,27-2,02 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,32-0,97 (м, 3H).

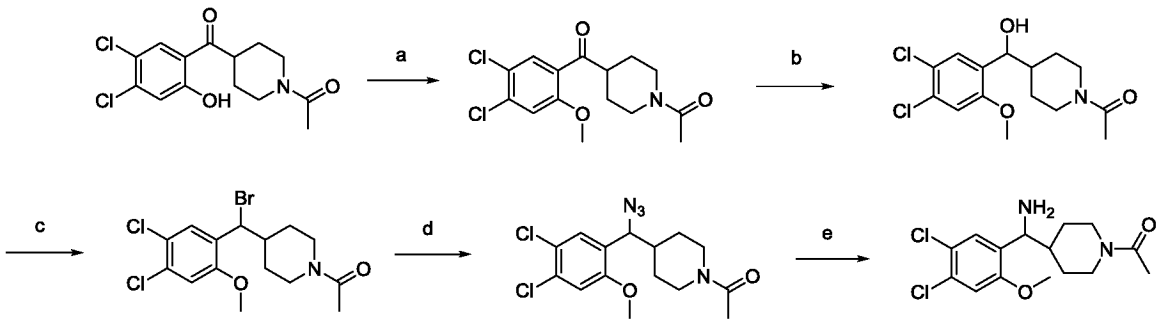
[0263] Стадия e:

[0264] В раствор *трет*-бутил4-(бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,26 г, 0,58 ммоль) в ДМФ (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли NaN_3 (0,11 г, 1,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 15 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении до четверти объема. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2).

[0265] Стадия f:

[0266] В раствор *трет*-бутил4-[азидо(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,48 ммоль) и PPh_3 (0,25 г, 0,96 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (1 мл, 28%-ный раствор в H_2O). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии с обращенной фазой, элюируя 30%-ным водным раствором акрилонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-(амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат трифторуксусной кислоты в виде желтого масла (0,10 г, 45% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,21-4,09 (м, 2H), 4,05-3,93 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,82-2,53 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,32-0,97 (м, 3H).

Пример 4. Промежуточный продукт 4 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон)



[0267] Стадия a:

[0268] В раствор 1-[4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-ил]этан-1-она (1,00 г, 3,16 ммоль) в ДМФ (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,87 г, 6,33 ммоль) и CH_3I (0,90 г, 6,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (60 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили 1-[4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого твердого вещества (1,00 г, 95%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), эксперимент: 330, 332 (3 : 2).

[0269] Стадия b:

[0270] В раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,70 г, 2,12 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C частями добавляли $NaBH_4$ (0,12 г, 3,18 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), после чего высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1), в результате чего получили 1-(4-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)этанон в виде желтого масла (0,46 г,

66%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 332, 334 (3 : 2), эксперимент: 332, 334 (3 : 2).

[0271] Стадия c:

[0272] В раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,46 г, 1,38 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли PBr_3 (0,75 г, 2,77 ммоль). После перемешивания при температуре 0 °C в течение 1 ч реакционный раствор гасили водой (30 мл) температурой 0 °C и экстрагировали этилацетатом (4 x10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили 1-(4-(бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон в виде желтого масла (50 мг, 10%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}BrCl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 394, 396, 398 (2 : 3 : 1), эксперимент: 394, 396, 398 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,57 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,14 (дд, J = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,18-2,91 (м, 1H), 2,69-2,45 (м, 1H), 2,38-2,17 (м, 2H), 2,05 (д, J = 15,0 Гц, 3H), 1,43-1,15 (м, 3H).

[0273] Стадия d:

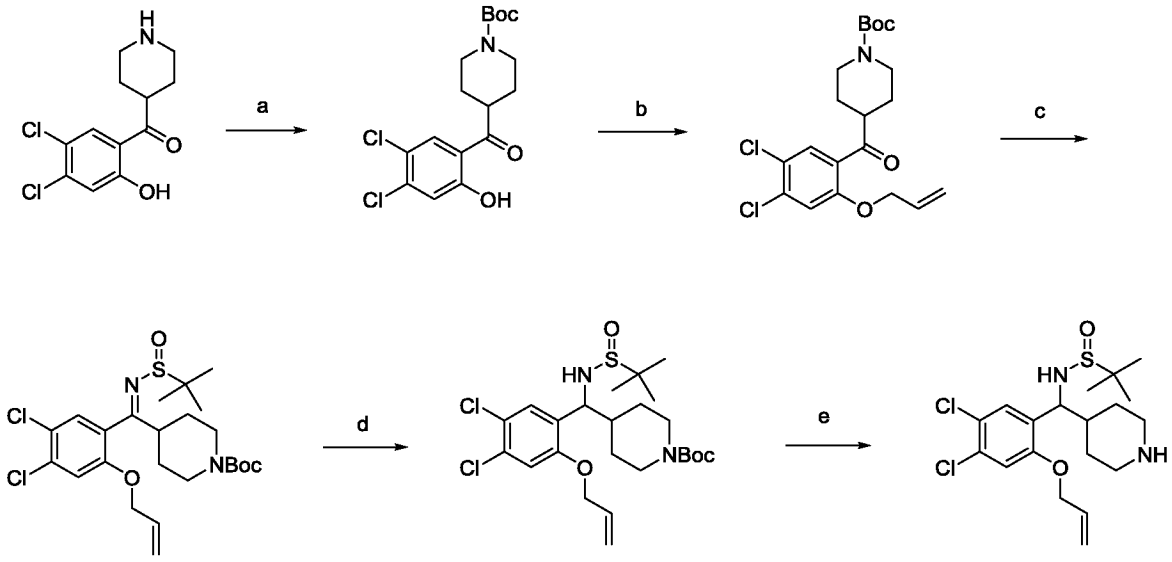
[0274] В раствор 1-(4-(бром(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанона (50 мг, 0,13 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) при комнатной температуре добавляли NaN_3 (26 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C при перемешивании в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении до четверти объема. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$: 357, 359 (3 : 2), эксперимент: 357, 359 (3 : 2).

[0275] Стадия e:

[0276] В раствор 1-[4-[азидо(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,10 г, 0,28 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при комнатной температуре добавляли PPh_3 (0,15 г, 0,56 ммоль) и $NH_3 \cdot H_2O$ (1 мл, 28%-ный водный раствор). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 29%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили 1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон в виде светло-желтого твердого вещества (30 мг, 71% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), эксперимент: 331, 333 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,60-4,40 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,17-2,89 (м, 1H), 2,66-2,44 (м, 1H), 2,15-1,78 (м, 5H), 1,43-1,03 (м, 3H).

Пример 5. Промежуточный продукт 5 (*N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0277] Стадия a:

[0278] В раствор (4,5-дихлор-2-гидроксифенил) (пиперидин-4-ил)метанона (17 г, 62,27 ммоль) в Et_3N (31,44 г, 0,31 мг) в дихлорметане (150 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C частями добавляли Boc_2O (14,90 г, 68,21 ммоль). Реакционный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и при комнатной температуре перемешивали в течение 4 ч. Полученный раствор гасили водой (300 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), эксперимент: 374, 376 (3 : 2).

[0279] Стадия b:

[0280] В смесь *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в K_2CO_3 (33,20 г, 0,24 ммоль) в диметилформамиде (200 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли бромистый аллил (14,48 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C при перемешивании в течение 12 ч. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорбензоил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (15,40 г, 64% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), эксперимент: 414, 416 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,16-6,00 (м, 1H), 5,55-5,36 (м, 2H), 4,62 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,94-2,74 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,54 (с, 9H).

[0281] Стадия c:

[0282] В смесь *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (8,80 г, 21,24 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (21,51 г, 94,30 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,86 г, 31,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (200 мл) при комнатной температуре. Получили твердое вещество, которое затем отфильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилата. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), эксперимент: 517, 519 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,05-5,95 (м, 1H), 5,43-5,26 (м, 2H), 4,56 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,86-2,52 (м, 3H), 1,91-1,54 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,21 (с, 9H).

[0283] Стадия d:

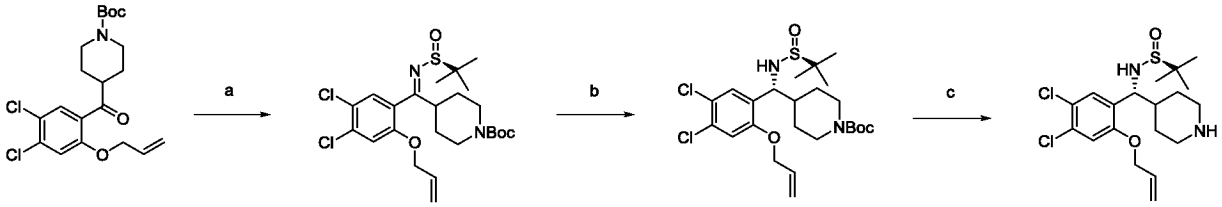
[0284] В раствор *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил) ((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в MeOH (80 мл) в атмосфере азота при температуре 0 °C частями добавляли $NaBH_4$ (1,21 г, 31,86 ммоль). После добавления реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (150 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (6,58 г, 60% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,19-6,03 (м, 1H), 5,52-5,29 (м, 2H), 4,67-4,58 (м, 2H), 4,30 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 35,2, 13,5 Гц, 2H), 2,84-2,50 (м, 2H), 2,14-1,87 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,30-1,05 (м, 3H), 1,23 (с, 9H).

[0285] Стадия e:

[0286] В раствор трет-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (6,58 г, 12,68 ммоль) в дихлорметане (100 миль) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавили водой (200 мл). pH реакционной системы регулировали до уровня 9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 35%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (4,24 г, 80%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7,50 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,06-5,92 (м, 1H), 5,42-5,18 (м, 2H),

4,63-4,48 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,47-4,34 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,38-3,14 (м, 2H), 2,84-2,65 (м, 2H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,42-1,18 (м, 3H), 0,97 (с, 9H).

Пример 6. Промежуточный продукт 6 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид), Способ А



[0287] Стадия a:

[0288] В раствор трет-бутил 4-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (5,16 г, 12,45 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (8,52 г, 37,36 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,67 г, 13,70 ммоль). Реакционный раствор нагревали до температуры 70°C при перемешивании в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор гасили водой (300 мл) комнатной температуры. Получили твердое вещество, которое затем отфильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток высушивали в вакуумной печи, в результате чего получили (*S*)-*трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (6,00 г, 93%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), эксперимент: 517, 519 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,06-5,94 (м, 1H), 5,46-5,26 (м, 2H), 4,58 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,23-4,01 (м, 2H), 3,81-3,62 (м, 1H), 2,84-2,57 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,22 (с, 9H).

[0289] Стадия b:

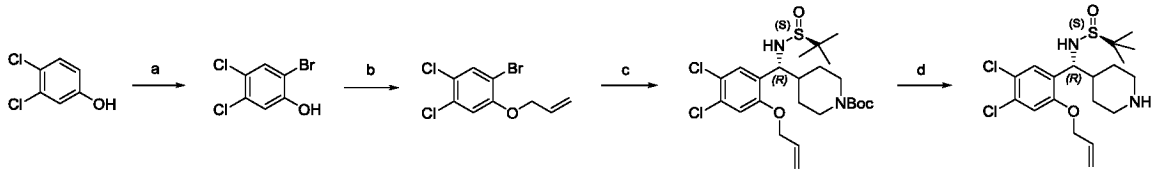
[0290] В раствор (*S*)-*трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 2,90 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота при температуре -65 °C в течение 30 мин по капле добавляли диизобутилалюминия гидрид (4,35 мили, 4,35 ммоль, 1 М в толуоле). После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при температуре -65°C в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (20 мл) температурой -65°C, после чего разбавляли насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия (200 мл). Водные

слои экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,78 г, 52%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,10-5,92 (м, 1H), 5,46-5,31 (м, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,50-4,37 (м, 1H), 4,28-4,04 (м, 2H), 3,84-3,64 (м, 1H), 2,71-2,49 (м, 2H), 2,01-1,81 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,49-1,22 (м, 3H), 1,17 (с, 9H).

[0291] Стадия c:

[0292] В раствор *трет*-бутил 4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (16,00 г, 30,80 ммоль) в дихлорметане (120 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавили водой (200 мл). pH реакционной системы регулировали до уровня 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 35%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (7,00 г, 46%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,97 (м, 1H), 5,46–5,31 (м, 2H), 4,57 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,49–4,37 (м, 1H), 4,88–3,95 (м, 1H), 3,42–3,24 (м, 2H), 2,81–2,67 (м, 2H), 2,21–2,09 (м, 1H), 2,04–1,97 (м, 1H), 1,65–1,42 (м, 3H), 1.17 (s, 9H).

Промежуточный продукт 6 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид), Способ B



[0293] Стадия a:

[0294] В раствор 3,4-дихлорфенола (100,00 г, 613,49 ммоль) в дихлорметане (1000 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли Br_2 (98,04 г, 613,49 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (500 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (6 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 400 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4,5-дихлорфенола в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (с, 1H), 7,15 (с, 1H).

[0295] Стадия b:

[0296] В раствор 2-бром-4,5-дихлорфенола (50,00 г, 206,71 ммоль) и K_2CO_3 (57,14 г, 413,41 ммоль) в диметилформамиде (500 миль) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли 3-бромпроп-1-ен (37,51 г, 310,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре 40 °C в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали этилацетатом (3 x 0,5 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 x 0,5 л) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде светло-желтого масла (40,00 г, 61%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 5,60-5,29 (м, 2H), 4,69-4,57 (м, 2H).

[0297] Стадия c:

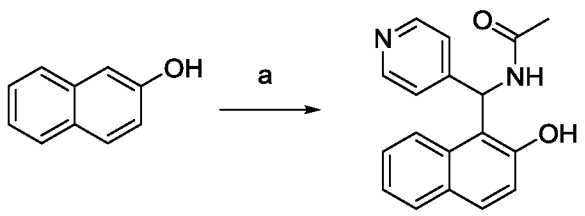
[0298] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (30,00 г, 106,39 ммоль) в тетрагидрофуране (800 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -15 °C по капле в течение 30 минут добавляли *i*-PrMgCl-LiCl (125 мл, 159,59 ммоль, 1,3 М в ТГФ). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч при температуре -15 °C в атмосфере азота. В полученный раствор в атмосфере азота при температуре -15 °C добавляли *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (33,67 г, 106,39 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре -15 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при температуре -15 °C

и экстрагировали этилацетатом (3 х 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (34,00 г, 58%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,18-6,03 (м, 1Н), 5,49-5,31 (м, 2Н), 4,62 (д, *J* = 5,2 Гц, 2Н), 4,52 (д, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 4,13 (т, *J* = 10,0 Гц, 1Н), 4,01 (д, *J* = 13,4 Гц, 1Н), 2,70 (д, *J* = 35,8 Гц, 2Н), 2,12 (д, *J* = 13,6 Гц, 1Н), 2,01-1,88 (м, 1Н), 1,46 (с, 9Н), 1,36-1,19 (м, 3Н), 1,13 (д, *J* = 1,4 Гц, 9Н).

[0299] Стадия d:

[0300] В смесь *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (5,70 г, 10,97 ммоль) в дихлорметане (40 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (10 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали до pH 9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (3,50 г, 68%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 6,10–5,97 (м, 1Н), 5,46–5,31 (м, 2Н), 4,57 (д, *J* = 5,8 Гц, 2Н), 4,49–4,37 (м, 1Н), 4,88–3,95 (м, 1Н), 3,42–3,24 (м, 2Н), 2,81–2,67 (м, 2Н), 2,21–2,09 (м, 1Н), 2,04–1,97 (м, 1Н), 1,65–1,42 (м, 3Н), 1.17 (s, 9Н).

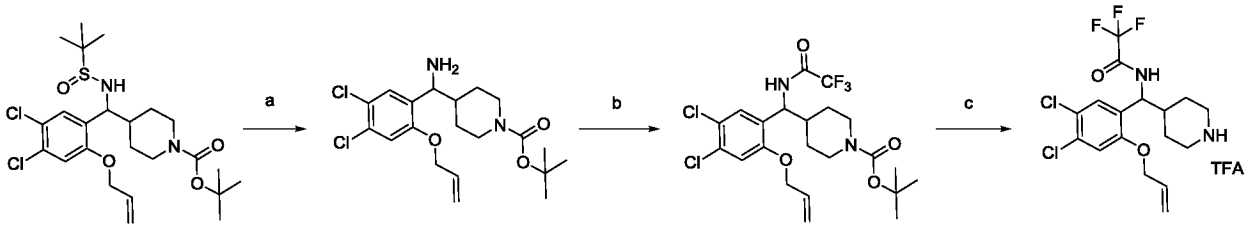
Пример 7. Промежуточный продукт 7 (*N*-((2-гидроксинафталин-1-ил)(пиридин-4-ил)метил)ацетамид)



[0301] Стадия a:

[0302] В смесь нафталин-2-ола (3,50 г, 24,28 ммоль), ацетамида (1,72 г, 29,13 ммоль) и пиридин-4-карбальдегида (2,60 г, 24,28 ммоль) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 110°C порциями добавляли $AlCl_3$ (0,49 г, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при температуре 110 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (60 мл). Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (8/1), в результате чего получили *N*-[(2-гидроксинафталин-1-ил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид в виде желто-зеленого твердого вещества (1,00 г, 14%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 293, эксперимент: 293; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,03 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,87 (т, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,54 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H).

Пример 8. Промежуточный продукт 8 (*N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид трифторуксусной кислоты)



[0303] Стадия a:

[0304] В раствор *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,96 ммоль) в 1,4-

диоксане (5 миль) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, после чего концентрировали его при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде коричневого масла (0,40 г, 90%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2).

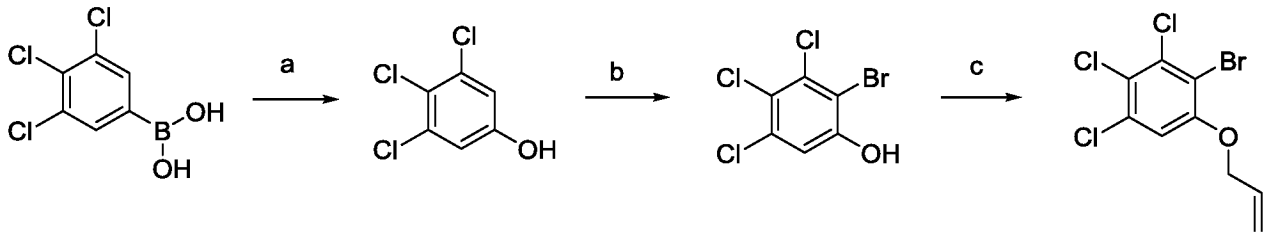
[0305] Стадия b:

[0306] В раствор *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,27 ммоль) и Et_3N (54 мг, 0,53 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли трифторуксусную кислоту (61 мг, 0,29 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 0 °C в течение 0,5 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (50 мл). Раствор промывали солевым раствором (2 x 20 мл), и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(2,2,2-трифторацетамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,13 г, 95%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 511, 513 (3 : 2), эксперимент: 511, 513 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,11-5,99 (м, 1H), 5,47-5,38 (м, 2H), 4,78 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 4,86-4,57 (м, 2H), 4,31-3,93 (м, 2H), 2,75-2,48 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,49-1,22 (м, 3H).

[0307] Стадия c:

[0308] В раствор *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(2,2,2-трифторацетамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,13 г, 0,25 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре по капле добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида трифторуксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (0,10 г, 90%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 411, 413 (3 : 2), эксперимент: 411, 413 (3 : 2).

Пример 9. Промежуточный продукт 9 (1-(аллилокси)-2-бром-3,4,5-трихлорбензол)



[0309] Стадия a:

[0310] В раствор (3,4,5-трихлорфенил)борной кислоты (5,00 г, 22,20 моль) в тетрагидрофуране (15 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли H_2O_2 (1,51 г, 44,39 ммоль, 30%) и NaOH (1,78 г, 44,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл) при комнатной температуре. Смесь окисляли до pH 3 водным раствором HCl (1 *N*). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 80 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 3,4,5-трихлорфенол в виде светло-желтого твердого вещества (4,30 г, 95%): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,92 (с, 2H).

[0311] Стадия b:

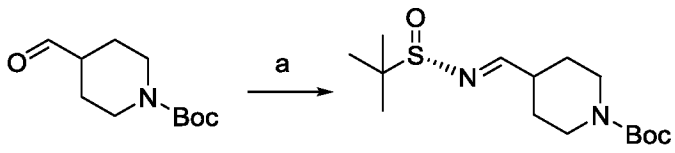
[0312] В раствор 3,4,5-трихлорфенола (4,60 г, 23,30 моль) в AcOH (20 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (3,70 г, 23,15 моль). После перемешивания в течение 6 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_2SO_3 (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 80 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 2-бром-3,4,5-трихлорфенол в виде почти белого твердого вещества (2,40 г, 37%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,43 (с, 1H), 7,15 (с, 1H).

[0313] Стадия c:

[0314] В раствор 2-бром-3,4,5-трихлорфенола (2,40 г, 8,69 ммоль) и K_2CO_3 (2,40 г, 17,37 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) в процессе перемешивания при комнатной

температуре добавляли бромистый аллил (1,26 г, 10,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и водой (80 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 80 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 2-бром-3,4,5-трихлор-1-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде светло-желтого масла (1,80 г, 66%).

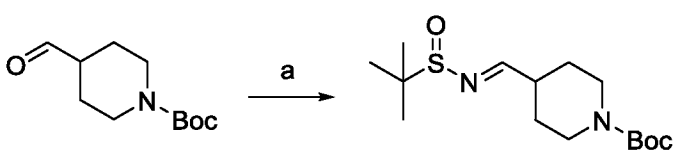
Пример 10. Промежуточный продукт 10 ((*S*)-*трет*-бутил 4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилат)



[0315] Стадия a:

[0316] В раствор *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (50,00 г, 0,23 моль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (43,00 г, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли $Ti(OEt)_4$ (187,00 г, 0,82 моль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*трет*-бутил 4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (67 г, 81%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{28}N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 317, эксперимент: 317; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,09 (д, *J* = 13,4 Гц, 2H), 2,97-2,82 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 1,90 (дд, *J* = 13.4, 3,6 Гц, 2H), 1,71-1,43 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,20 (с, 9H).

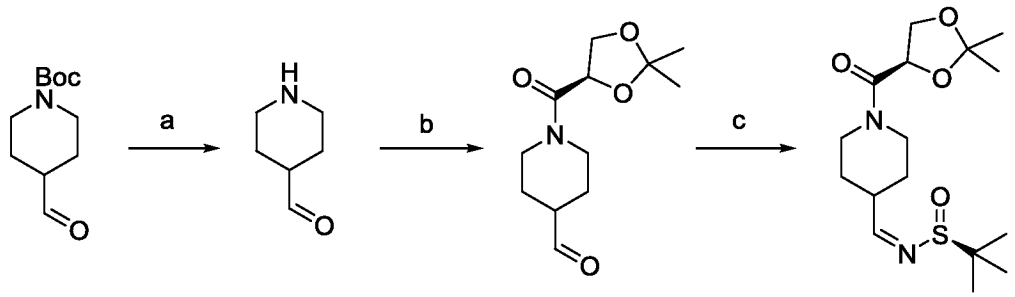
Пример 11. Промежуточный продукт 11 (*трет*-бутил 4-((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилат)



[0317] Стадия a:

[0318] В раствор *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (20,00 г, 93,90 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (17,00 г, 0,14 моль) в тетрагидрофуране (300 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли $Ti(OEt)_4$ (50,00 г, 0,18 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (24,00 г, 80%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{28}N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 317, эксперимент: 317.

Пример 12. Промежуточный продукт 12 ((*S*)-*N*-((1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0319] Стадия a:

[0320] В раствор *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (9,00 г, 42,20 ммоль) в дихлорметане (60 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь высушивали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_{11}NO$ $[M + H]^+$: 114, эксперимент: 114.

[0321] Стадия b:

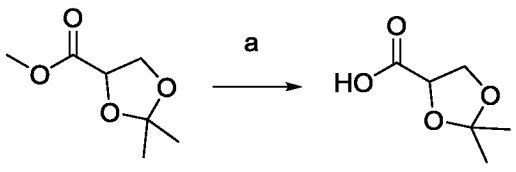
[0322] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (8,37 г, 57,27 ммоль) и HATU (21.77 г, 57,26 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли пиперидин-4-карбальдегид (5,40 г, 47,72 ммоль) и Et_3N (72,43 г, 0,72 моль). Полученную смесь

перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{19}NO_4$ $[M + H]^+$: 242, эксперимент: 242.

[0323] Стадия c:

[0324] В раствор 1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-карбальдегида (4,30 г, 17,82 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,24 г, 26,73 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $Ti(OEt)_4$ (12,20 г, 53,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (150 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1 : 3), в результате чего получили (*S*)-*N*-((1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (4,37 г, 71%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{28}N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 345, эксперимент: 345. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,91-4,77 (м, 1H), 4,36-4,12 (м, 2H), 4,11-3,94 (м, 1H), 3,16 (дт, *J* = 25,1, 12,4 Гц, 1H), 2,91-2,73 (м, 2H), 1,90 (д, *J* = 14,6 Гц, 2H), 1,56-1,40 (м, 1H), 1,39-1,25 (м, 8H), 1,11 (д, *J* = 1,3 Гц, 9H).

Пример 13. Промежуточный продукт 13 (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновая кислота)

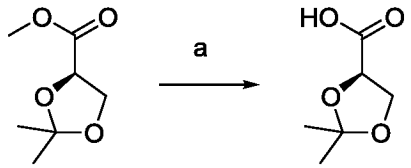


[0325] Стадия a:

[0326] В смесь KOH (2,10 г, 37,42 ммоль) в H_2O (9 мл) и EtOH (18 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли метил 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат (3,00 г, 18,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь окисляли до pH 4 10%-ным водным раствором H_3PO_4. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла (1,80 г, 65%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,81 (с, 1H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,17 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

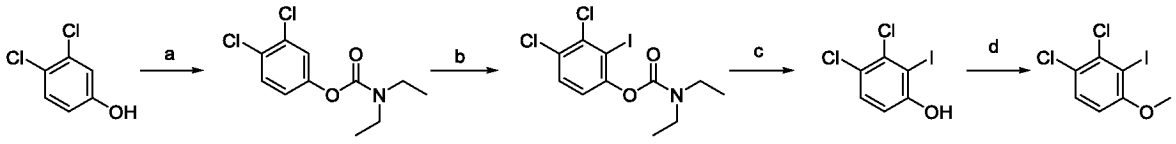
Пример 14. Промежуточный продукт 14 ((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновая кислота)



[0327] Стадия a:

[0328] В смесь KOH (3,50 г, 62,38 ммоль) в H_2O (5 мл) и EtOH (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли метил (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат (5,00 г, 31,22 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и окисляли до pH3 10%-ным водным раствором H_3PO_4. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла (3,00 г, 66%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_{10}O_4$ $[M - H]^+$: 145, эксперимент: 145; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.80 (бр, 1H), 4,59-4,50 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 15. Промежуточный продукт 15 (1,2-дихлор-3-иод-4-метоксибензол)



[0329] Стадия a:

[0330] В раствор 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль), ДМАП (74,95 г, 613,50 ммоль) и Et_3N (62,08 г, 613,50 ммоль) в дихлорметане (500 мл) в процессе перемешивания

в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли диэтилкарбамоилхлорид (62,39 г, 460,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (40/1), в результате чего получили 3,4-дихлорфенил *N*,*N*-диэтилкарбамат в виде желтого масла (72,00 г, 80%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 262, 264 (3 : 2), эксперимент: 262, 264 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 3,42 (дкв, *J* = 14,2, 7,2 Гц, 4H), 1,24 (дт, *J* = 14,8, 7,2 Гц, 6H).

[0331] Стадия b:

[0332] В раствор диэтилпропиламина (ДИПА, 42,46 г, 419,64 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) в атмосфере азота при температуре -78 °C по капле в течение 0,5 ч добавляли *n*-BuLi (29,32 г, 457,79 ммоль, 2,5 M в гексане). После перемешивания в течение 20 мин при температуре -78 °C в полученный раствор при температуре -78 °C в течение 20 мин по капле добавляли раствор 3,4-дихлорфенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (100,00 г, 381,49 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). После добавления полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч при -78 °C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь при температуре -78 °C в течение 0,5 ч по капле добавляли раствор I_2 (101,67 г, 400,56 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при -78 °C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (300 мл) при температуре -78 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (40/1), в результате чего получили 3,4-дихлор-2-иодфенил *N*,*N*-диэтилкарбамат в виде почти белого твердого вещества (117,00 г, 79%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2), эксперимент: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,55 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,42 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

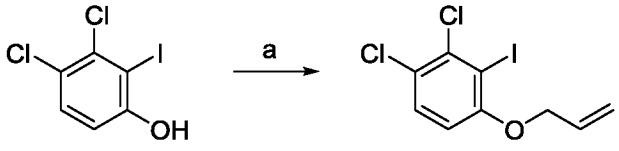
[0333] Стадия c:

[0334] В раствор 3,4-дихлор-2-иодфенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (65,80 г, 169,58 ммоль) в MeOH (100 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C добавляли раствор NaOH (67,82 г, 1695,75 ммоль) в H_2O (200 мл). Полученную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 10 ч. pH раствора доводили до уровня 6~7 водным раствором HCl (1 *N*). Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (40/1) с получением 3,4-дихлор-2-иодфенола в виде желтого масла (47,00 г, 96%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H).

[0335] Стадия d:

[0336] В раствор 3,4-дихлор-2-иодфенола (100,00 г, 346,15 ммоль) в диметилформамиде (300 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли CH_3I (73,70 г, 519,23 ммоль) и K_2CO_3 (95,68 г, 692,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 600 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 1000 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 1,2-дихлор-3-иод-4-метоксибензол в виде почти белого твердого вещества (88,00 г, 84%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H), 6.69 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.91 (с, 3H).

Пример 16. Промежуточный продукт 16 (1-(аллилокси)-3,4-дихлор-2-иодбензол)

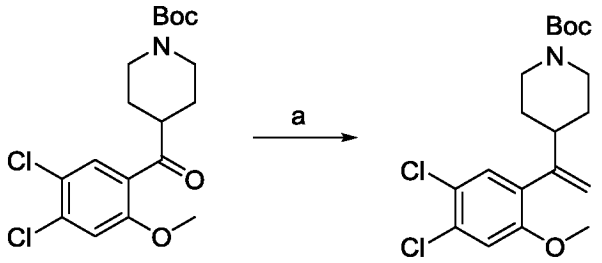


[0337] Стадия a:

[0338] В раствор 3,4-дихлор-2-иодфенола (25,00 г, 86,54 ммоль) и K_2CO_3 (35,88 г, 259,61 ммоль) в процессе перемешивания в диметилформамиде (100 мл) при комнатной температуре по капле добавляли 3-бромпроп-1-ен (15,70 g, 129,81 ммоль). Полученную

смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (300 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 1,2-дихлор-3-иод-4-(пропил-2-ен-1-илокси)бензол в виде желтого твердого вещества (16,00 г, 50%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,17-6,00 (м, 1H), 5,54 (дт, *J* = 17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,31 (дт, *J* = 10,7, 1,7 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 4,0, 2,3 Гц, 2H).

Пример 17. Промежуточный продукт 17 (*трет*-бутил 4-(1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)винил)пиперидин-1-карбоксилат)

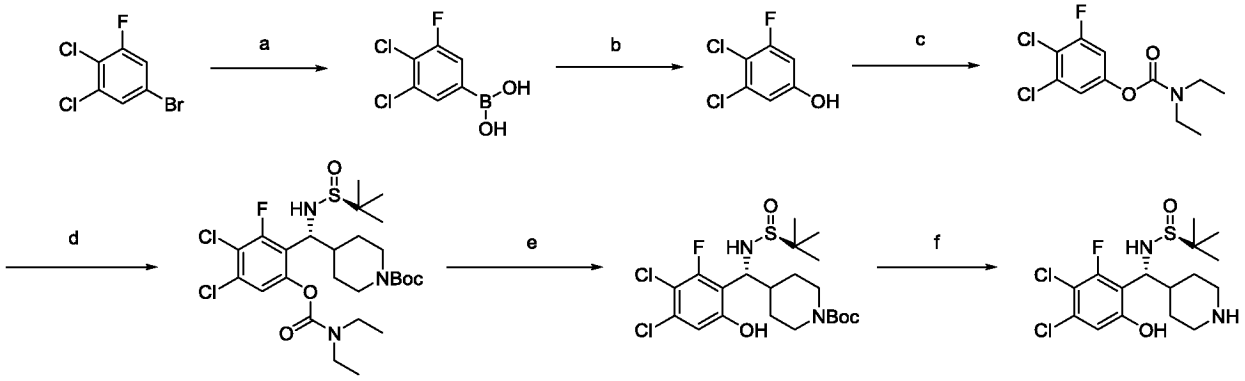


[0339] Стадия a:

[0340] В раствор метилтрифенилфосфоний бромида (1,10 г, 3,09 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C частями добавляли NaH (0,12 г, 3,09 ммоль, 60%-ный раствор в минеральном масле). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение 15 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,06 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этенил]пиперидин-1-

карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,50 г, 63%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{25}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), эксперимент: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,17-4,07 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,83-2,70 (с, 2H), 2,64-2,52 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,50-1,37 (с, 9H), 1,35-1,21 (м, 2H).

Пример 18. Промежуточный продукт 18 ((*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0341] Стадия a:

[0342] В раствор 5-бром-1,2-дихлор-3-фторбензола (4,00 г, 16,40 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при температуре -65 °C в течение 30 мин по капле добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (25 мл, 32,80 ммоль, 1,3 М в ТГФ). После дополнительного перемешивания в течение 30 мин при температуре -65 °C по капле добавляли раствор $B(OMe)_3$ (2,56 г, 24,60 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -65 °C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (100 мл) температурой -65 °C и экстрагировали этилацетатом (2 х 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (3,4-дихлор-5-фторфенил)бороновую кислоту в виде желтого твердого вещества (0,36 г, 94%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_4BCl_2FO_2$ $[M - H]^+$: 207, 209 (3 : 2), эксперимент: 207, 209 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, J = 9,2 Гц, 1H).

[0343] Стадия b:

[0344] В смесь (3,4-дихлор-5-фторфенил)борной кислоты (3,60 г, 18,66 ммоль) и КОН (4,19 г, 74,71 ммоль, 4,00 экв.) в MeOH (20 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре по капле добавляли H_2O_2 (2,54 г, 74,71 ммоль, 30%-ный водный

раствор). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре на воздухе. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHSO_3$ (100 мл) при комнатной температуре, а затем раствор окисляли до pH 4 лимонной кислотой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили 3,4-дихлор-5-фторфенол в виде желтого твердого вещества (2,65 г, 70%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 6,83 (с, 1H), 6,64 (дд, J = 9,8, 2,8 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H).

[0345] Стадия c:

[0346] В раствор 3,4-дихлор-5-фторфенола (2,60 г, 14,36 ммоль), Et_3N (4,36 г, 43,09 ммоль) и ДМАП (3,51 г, 28,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли диэтилкарбамоилхлорид (2,33 г, 17,24 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота реакционный раствор гасили водой (130 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (6/1), в результате чего получили 3,4-дихлор-5-фторфенил *N*,*N*-диэтилкарбамат в виде почти белого твердого вещества (3,20 г, 70%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{12}Cl_2FNO_2$ $[M + H]^+$: 280, 282 (3 : 2), эксперимент: 280, 282 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 9,3, 2,6 Гц, 1H), 3,49-3,32 (м, 4H), 1,31-1,15 (м, 6H).

[0347] Стадия d:

[0348] В раствор 3,4-дихлор-5-фторфенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (0,50 г, 1,79 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота при температуре -65 °C в течение 10 мин добавляли ЛДА (1,34 мл, 2,68 ммоль, 2 М в ТГФ). После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при -65 °C, после чего в атмосфере азота при температуре -65 °C в течение 10 мин по капле добавляли раствор (*S*)-*трет*-бутил 4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,85 г, 2,68 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После дополнительного перемешивания в течение 1 ч при -65 °C в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (30 мл) при 65 °C и экстрагировали

этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил 4-((*R*)-(3,4-дихлор-6-((диэтилкарбамоил)окси)-2-фторфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 596, 598 (3 : 2), эксперимент: 596, 598 (3 : 2).

[0349] Стадия e:

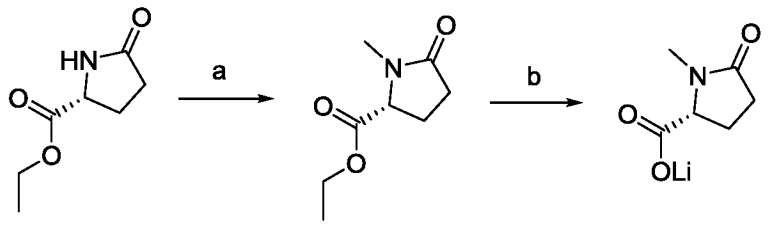
[0350] В раствор *трет*-бутил 4-((*R*)-(3,4-дихлор-6-((диэтилкарбамоил)окси)-2-фторфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре частями добавляли NaOH (0,45 г, 11,32 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) комнатной температуры и окисляли до pH 4 лимонной кислотой. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*S*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)([[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,60 г, 68% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 497, 499 (3 : 2), эксперимент: 497, 499 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,27-3,92 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 2H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,54-1,46 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,20 (с, 9H).

[0351] Стадия f:

[0352] В раствор *трет*-бутил 4-[(*S*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)([[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор доводили до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (*R*)-*N*-

[(*S*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,40 г, 83%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), эксперимент: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,76 (с, 1H), 4,28 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 2H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,38-2,22 (м, 1H), 1,59-1,37 (м, 3H), 1,10 (с, 9H).

Пример 19. Промежуточный продукт 19 (литий (2*R*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат)



[0353] Стадия a:

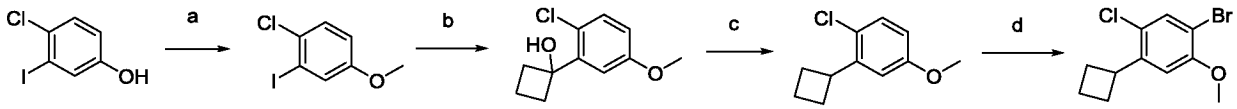
[0354] В раствор этил (2*R*)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,50 г, 3,18 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C добавляли NaH (0,25 г, 6,36 ммоль, 60%-ный раствор в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре 0 °C. Затем в смесь добавляли MeI (0,90 г, 6,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил (2*R*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,22 г, 40%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_8H_{13}NO_3$ $[M + H]^+$: 172 эксперимент: 172; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,26 (кв, *J* = 8,6, 7,9 Гц, 2H), 4,18-4,08 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,58-2,29 (м, 3H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 3H).

[0355] Стадия b:

[0356] В раствор этил (2*R*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,15 г, 0,95 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (48 мг, 1,15 ммоль) в H_2O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали при

пониженном давлении, в результате чего получили литий (2*R*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_9NO_3$ $[M + H]^+$: 144, эксперимент: 144.

Пример 20. Промежуточный продукт 20 (1-бром-5-хлор-4-циклобутил-2-метоксибензол)



[0357] Стадия a:

[0358] В смесь 4-хлор-3-иодфенол (3,00 г, 11,79 ммоль) и K_2CO_3 (3,26 г, 23,59 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли CH_3I (2,51 г, 17,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (100 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 1-хлор-2-иод-4-метилбензол в виде бесцветного масла (2,90 г, 92%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47-7,41 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 3,78 (с, 3H).

[0359] Стадия b:

[0360] В раствор 1-хлор-2-иод-4-метоксибензола (1,00 г, 3,73 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -78 °C по капле добавляли *n*-BuLi (2,2 мл, 5,59 ммоль, 2,5 М раствор в гексане). Раствор перемешивали в течение 30 мин при температуре -78 ° в атмосфере азота. Затем в раствор добавляли циклобутанон (0,39 г, 5,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре -78 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на

силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1), в результате чего получили 1-(2-хлор-5-метоксифенил)циклобутан-1-ол в виде светло-желтого масла (0,56 г, 71%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (дд, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,75-2,63 (м, 2H), 2,50-2,37 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H).

[0361] Стадия c:

[0362] В раствор 1-(2-хлор-5-метоксифенил)циклобутан-1-ола (0,56 г, 2,63 ммоль) и Et_3SiH (0,61 мг, 5,27 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,75 г, 5,27 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (5 мл), а раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 1-хлор-2-циклобутил-4-метоксибензол в виде бесцветного масла (0,49 г, 95%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 2H), 2,19-1,97 (м, 3H), 1,92-1,81 (м, 1H).

[0363] Стадия d:

[0364] В раствор 1-хлор-2-циклобутил-4-метоксибензола (0,48 г, 2,44 ммоль) в HOAc (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (0,43 г, 2,69 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (2 мл), а раствор разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-4-циклобутил-2-метоксибензол в виде бесцветной жидкости (0,60 г, 72%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,48 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,83-3,71 (м, 1H), 2,51-2,34 (м, 2H), 2,24-2,02 (м, 3H), 1,94-1,80 (м, 1H).

Пример 21. Промежуточный продукт 21 (1-бром-5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)

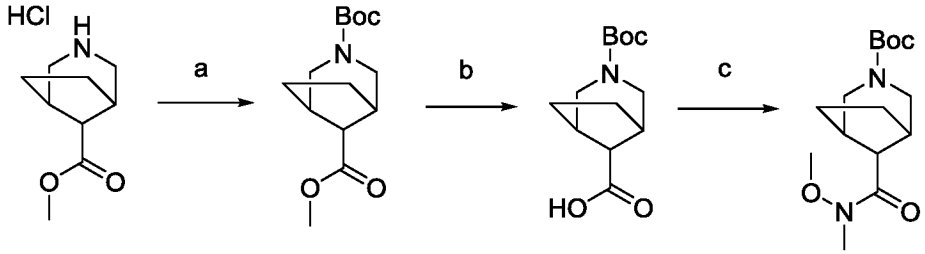
[0365] Стадия a:

[0366] В раствор 4-хлор-3-фторфенола (2,00 г, 13,65 ммоль) в дихлорметане (15 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Br_2 (2,62 г, 16,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (30 мл) при комнатной температуре. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4-хлор-5-фторфенола в виде светло-желтого масла (3,40 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,58 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H).

[0367] Стадия b:

[0368] В смесь 2-бром-4-хлор-5-фторфенола (3,40 г, 15,08 ммоль) и K_2CO_3 (4,17 г, 30,17 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли 3-бромпроп-1-ен (2,74 г, 22,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветного масла (2,40 г, 60%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,14-6,02 (м, 1H), 5,50 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,33 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,65 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H).

Пример 22. Промежуточное соединение 22 (*трет*-бутил 8-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-карбоксилат)



[0369] Стадия a:

[0370] В раствор метил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-8-карбоксилат гидрохлорида (0,50 г, 2,43 ммоль) и Et_3N (0,98 г, 9,72 ммоль) в дихлорметане (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (0,80 г, 3,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3-*трет*-бутил 8-метил 3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3,8-дикарбоксилата в виде желтого масла (0,65 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{23}NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 255, эксперимент: 255; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,90 (д, *J* = 60,4 Гц, 1H), 3,79-3,60 (м, 4H), 3,17 (д, *J* = 41,4 Гц, 1H), 2,97-2,77 (м, 1H), 2,69-2,41 (м, 3H), 1,85-1,61 (м, 4H), 1,47 (д, *J* = 3,7 Гц, 9H).

[0371] Стадия b:

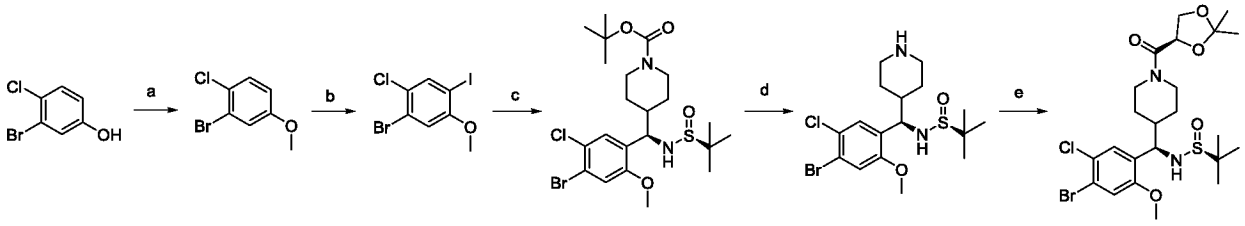
[0372] В раствор 3-*трет*-бутил 8-метил 3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3,8-дикарбоксилата (0,65 г, 2,41 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (0,19 г, 4,83 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный раствор окисляли лимонной кислотой до pH 3, а затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-8-карбоновой кислоты в виде желтого масла (0,70 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{21}NO_4$ $[M + H - 56]^+$: 200, эксперимент: 200; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,88 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,68 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,32-3,13 (м, 1H), 3,05-2,75 (м, 3H), 2,73-2,36 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

[0373] Стадия c:

[0374] В раствор 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-8-карбоновой кислоты (0,70 г, 2,74 ммоль), HOBt (0,56 г, 4,11 ммоль) и ЭДКИ (0,79 г, 4,11 ммоль) в диметилформамид (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,40 г, 4,11 ммоль) и Et_3N (0,55 г, 5,48 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение

16 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (30 мл) и воды (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *трет*-бутил 8-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,43 г, 53%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{26}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 243, эксперимент: 243; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,91 (д, *J* = 47,8 Гц, 1H), 3,73 (д, *J* = 10,9 Гц, 3H), 3,69-3,39 (м, 2H), 3,21 (д, *J* = 12,8 Гц, 3H), 3,03-2,84 (м, 1H), 2,74 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 2,55-2,33 (м, 3H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,84-1,57 (м, 2H), 1,47 (д, *J* = 7,2 Гц, 9H).

Пример 23. Промежуточный продукт 23 ((*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0375] Стадия a:

[0376] В смесь 3-бром-4-хлорфенола (5,00 г, 24,10 ммоль) и K_2CO_3 (9,99 г, 72,31 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в процессе перемешивания при температуре 40 °C по капле добавляли MeI (10,26 г, 72,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 40 °C. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 2-бром-1-хлор-4-метоксибензол в виде бесцветного масла (4,50 г, 84%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,41 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, *J* = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0377] Стадия b:

[0378] В раствор 2-бром-1-хлор-4-метоксибензола (2,00 г, 9,03 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли AgOTf (2,55 г, 9,93 ммоль). После добавления в реакционную смесь добавляли I_2 (2,52 г, 9,93 ммоль),

которую затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 х 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 1-бром-2-хлор-4-иод-5-метоксибензол в виде почти белого твердого вещества (2,50 г, 80%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

[0379] Стадия c:

[0380] В раствор 1-бром-2-хлор-4-иод-5-метоксибензола (10,00 г, 28,79 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота при температуре -90 °C в течение 10 мин по капле добавляли *n*-BuLi (11,5 мл, 28,75 ммоль, 2,5 М в гексане). Раствор перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Раствор *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (9,10 г, 28,79 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) быстро добавляли в вышеуказанный раствор при температуре -90 °C (температуру реакции повысили с -90 до -70 °C). После добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1,5 ч при температуре -75 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), а затем разбавляли водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_4, в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (12,40 г, 80%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{34}BrClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 537, 539 (2 : 3 : 1), эксперимент: 537, 539 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,44 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,16 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 4,01 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,85 (с 3H), 2,84-2,57 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,02-1,84 (м, 1H), 1,545 (с, 9H), 1,30-1,08 (м, 3H), 1,13 (с, 9H).

[0381] Стадия d:

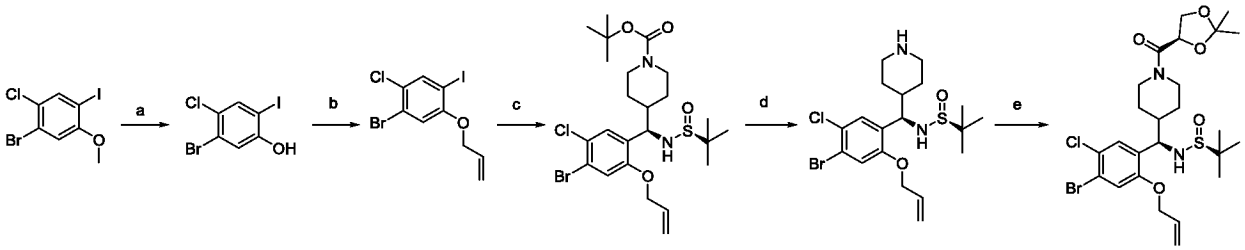
[0382] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (6,00 г, 11,19 ммоль)

в дихлорметане (60 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) при комнатной температуре. Водные слои экстрагировали дихлорметаном (3 х 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (4,60 г, неочищенного). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{26}BrClN_2O_2S$ [M + H]$^+$: 437, 439 (2 : 3: 1), эксперимент: 437, 439 (2 : 3: 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,50 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,47 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 2H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,57-1,28 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[0383] Стадия e:

[0384] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (1,70 г, 11,63 ммоль) и HATU (4,43 г, 11,65 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,40 г, 7,76 ммоль) и Et_3N (2,36 г, 23,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (3,80 г, 86%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}BrClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 565, 567 (2 : 3: 1), эксперимент: 565, 567 (2 : 3: 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,48-5,32 (дд, *J* = 33,5, 7,5 Гц, 1H), 4,59-4,37 (м, 2H), 4,20-4,10 (м, 1H), 4,32-4,18 (м, 2H), 3,88 (д, *J* = 2,2 Гц, 3H), 3,20-2,90 (м, 1H), 2,73-2,56 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 2H), 1,48-1,33 (м, 8H), 1,17-1,09 (м, 10H).

Пример 24. Промежуточный продукт 24 ((*S*)-*N*-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0385] Стадия a:

[0386] В раствор 1-бром-2-хлор-4-иод-5-метоксибензола (47,00 г, 135,30 ммоль) в дихлорметан (470 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (101,00 г, 405,90 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) при температуре 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-хлор-2-иодфенола в виде светло-желтого твердого вещества (45,50 г, 95%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0387] Стадия b:

[0388] В раствор 5-бром-4-хлор-2-иодфенола (45,20 г, 141,59 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли K_2CO_3 (39,14 г, 283,18 ммоль) и бромистый аллил (29,12 г, 240,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 1-бром-2-хлор-4-иод-5-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветного масла (28,50 г, 54%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 6,12-5,98 (м, 1H), 5,53 (дкв, *J* = 17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,37 (дкв, *J* = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 4,59 (дкв, *J* = 4,6, 1,5 Гц, 2H).

[0389] Стадия c:

[0390] В раствор 1-бром-2-хлор-4-иод-5-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (10,00 г, 26,78 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -100 °C по капле добавляли *n*-BuLi (10,71 мл, 26,78 ммоль, 2,5 М в гексане). После перемешивания в течение 30 мин при температуре -100 °C в атмосфере азота раствор *трет*-бутил 4-[[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (8,47 г, 26,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли по капле к вышеуказанную смесь при температуре -100 °C. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при -100 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) при -100 °C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (10,00 г, 60%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}BrClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 563, 565 (2 : 3 : 1), эксперимент: 563, 565 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,11-5,96 (м, 1H), 5,48-5,30 (м, 2H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,24-4,02 (м, 2H), 2,74-2,47 (м, 2H), 2,03-1,77 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,40-1,11 (м, 3H), 1,18 (с, 9H).

[0391] Стадия d:

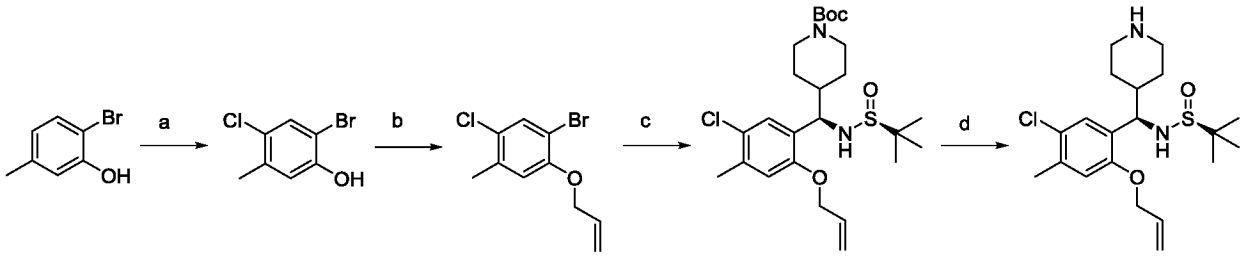
[0392] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (5,60 г, 9,96 моль) в дихлорметане (50 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (10 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого полутвердого вещества (5,30 г, неочищенного). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}BrClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 463, 465 (2 : 3 : 1), эксперимент: 463, 465 (2 : 3: 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,08-5,98 (м, 1H), 5,46-5,34 (м, 2H), 4,62-4,51 (м, 2H), 4,45-4,36 (с, 1H), 4,25-4,18 (м,

1H), 3,49-3,34 (дд, *J* = 32,3, 12,9 Гц, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,26-1,97 (м, 2H), 1,80-1,52 (м, 3H), 1,18 – 1,09 (с, 9H).

[0393] Стадия e:

[0394] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (2,50 г, 17,13 ммоль) и HATU (6,52 г, 17,13 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,30 г, 11,42 ммоль) и Et3N (3,47 г, 34,27 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (3,80 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}BrClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 591, 593 (2 : 3 : 1), эксперимент: 591, 593 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (д, *J* = 22,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,07-5,97 (м, 1H), 5,46-5,30 (м, 2H), 4,68-4,58 (м, 2H), 4,60-4,50 (м, 3H), 4,49-4,33 (м, 1H), 4,21-4,01 (м, 2H), 3.92-3,88 (м, 1H) 3,09-2,82 (м, 1H), 2,56 (т, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,19-1,96 (м, 2H), 1,57-1,25 (м, 9H), 1,17 (д, *J* = 11,7 Гц, 9H).

Пример 25. Промежуточный продукт 25 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-5-хлор-4-метилфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0395] Стадия a:

[0396] В раствор 2-бром-5-метилфенола (42,00 г, 224,56 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (500 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре частями добавляли НХС (31,00 г, 235,78 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 16 ч на воздухе. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (50/1), в результате чего получили 2-бром-4-хлор-5-метилфенол в виде светло-желтого твердого вещества (47,00 г, 90%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (с, 1H), 6,93 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 2,32 (д, J = 0,7 Гц, 3H).

[0397] Стадия b:

[0398] В смесь 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (31,00 г, 0,14 моль) и K_2CO_3 (39,00 г, 0,28 моль) в диметилформамиде (300 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре по капле добавляли бромистый аллил (29,00 г, 0,24 моль). Реакционную смесь перемешивали на воздухе при температуре 40 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (100/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветного масла (24,50 г, 66%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,12-6,02 (м, 1H), 5,50 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,63-4,56 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

[0399] Стадия c:

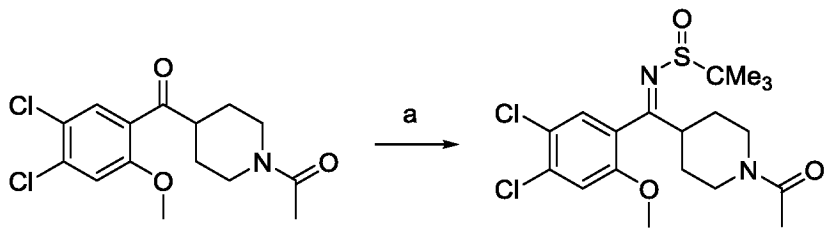
[0400] В раствор 1-бром-5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (29,00 г, 0,12 моль) в тетрагидрофуране (900 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -90 °C по капле добавляли *n*-BuLi (48 мл, 0,12 моль, 2,5 М в гексане). После перемешивания в течение 40 мин при температуре -90 °C в атмосфере азота раствор *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (35,57 г, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) по капле добавляли в перемешиваемый раствор в течение более 20 мин при температуре -90 °C в атмосфере азота. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при температуре -90 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при -90 °C. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 600 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате

чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (25,40 г, 44 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{39}ClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 499, 501 (3 : 1), эксперимент: 499, 501 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,10-5,93 (м, 1H), 5,47-5,26 (м, 2H), 4,61-4,50 (м, 2H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,21-4,04 (м, 2H), 3,95-3,73 (м, 1H), 2,82-2,47 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,93-1,75 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,37-1,21 (м, 3H), 1,12 (с, 9H).

[0401] Стадия d:

[0402] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (48,00 г, 95,77 моль) в дихлорметане (380 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (96 мл). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь ощелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил] (пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (33,10 г, 88 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{31}ClN_2O_2S$ $[M + 1]^+$: 399, 401 (3 : 1), эксперимент: 399, 401 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,10 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,08-5,93 (м, 1H), 5,44-5,21 (м, 2H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,43 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,34 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,88-2,72 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,12 (д, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,69-1,51 (м, 3H), 1,10 (с, 9H).

Пример 26. Промежуточное соединение 26 (*N*-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид)

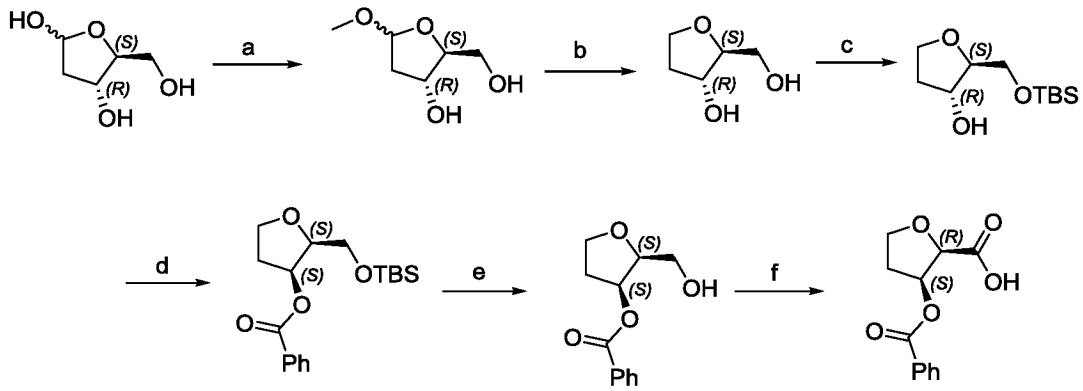


[0403] Стадия a:

[0404] В раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,30 г, 0,91 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,41 г, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 2-

метилпропан-2-сульфинамид (0,22 г, 1,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *N*-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,27 г, 68%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2).

Пример 27. Промежуточное соединение 27 ((*2R,3S*)-3-(бензоилокси)оксолан-2-карбоновая кислота)



[0405] Стадия a:

[0406] В раствор (*4R,5S*)-5-(гидроксиметил)оксолан-2,4-диола (15,00 г, 111,83 ммоль) в MeOH (130 мл) при температуре 0 °C добавляли H_2SO_4 (1,49 мл, 27,95 ммоль, 97%) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 °C до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали MeOH (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4), в результате чего получили (*2S,3R*)-2-(гидроксиметил)-5-метоксиоксолан-3-ол в виде светло-желтого масла (15,00 г, 91%): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,64 (т, *J* = 3,3 Гц, 1H), 4,52 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 3H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,53 (дт, *J* = 12,8, 4,0 Гц, 1H).

[0407] Стадия b:

[0408] Раствор (*2S,3R*)-2-(гидроксиметил)-5-метоксиоксолан-3-ола (5,00 г, 33,75 ммоль) и бис(триметилсилил)трифторацетамида (17,37 г, 67,48 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при температуре 80 °C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры в вышеуказанную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин частями добавляли Et_3SiH (19,62 г, 168,74 ммоль) и TMSOTf (37,50 г, 168,72 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) температурой 0 °C и нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом, в результате чего получили (*2S,3R*)-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол в виде светло-желтого полутвердого вещества (1,40 г, 35%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,93-4,77 (м, 1H), 4,71-4,54 (м, 1H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,57 (тд, *J* = 5,3, 2,9 Гц, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H).

[0409] Стадия c:

[0410] В раствор (*2S,3R*)-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (1,30 г, 11,01 ммоль) и имидазола (0,76 г, 11,12 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли TBDMSCl (1,66 г, 11,01 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили (*2S,3R*)-2-[[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]оксолан-3-ол в виде бесцветного масла (1,54 г, 60%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,88 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,01-1,85 (м, 1H), 1,78-1,63 (м, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,04 (д, *J* = 2,5 Гц, 6H).

[0411] Стадия d:

[0412] В раствор (*2S,3R*)-2-[[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]оксолан-3-ола (0,82 г, 3,53 ммоль) и бензойной кислоты (0,56 г, 4,59 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Ph_3P (1,85 г, 7,05 ммоль) и ДЭАД (1,23 г, 7,06 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой

(30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (6/1), в результате чего получили (*2S,3S*)-2-[[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]оксолан-3-ил бензоат в виде бесцветного масла (1,00 г, 84%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (дт, *J* = 8,2, 1,1 Гц, 2H), 7,66-7,55 (м, 1H), 7,47 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 5,72-5,59 (м, 1H), 4,20-4,01 (м, 1H), 4,01-3,81 (м, 1H), 3,96 (тд, *J* = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (дд, *J* = 6,3, 2,0 Гц, 2H), 2,48-2,32 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,05--0,05 (м, 6H).

[0413] Стадия e:

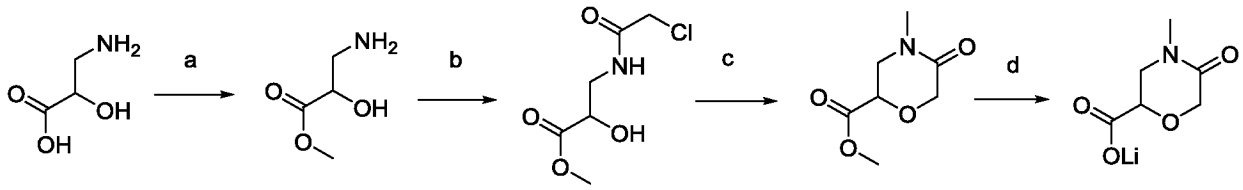
[0414] В раствор (*2S,3S*)-2-[[(*трет*-бутилдиметилилсилил)окси]метил]оксолан-3-ил бензоата (0,50 г, 1,49 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и HOAc (0,1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТБАФ (2,97 мл, 2,970 ммоль, 1 М в ТГФ). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4), в результате чего получили (*2S,3S*)-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ил бензоат в виде бесцветного масла (0,30 г, 91%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,96-7,91 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,53 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,51-5,46 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H).

[0415] Стадия f:

[0416] В раствор (*2S,3S*)-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ил бензоата (0,34 г, 1,53 ммоль) и ((ацетилокси)(фенил)-лямбда-3-йоданилацетата (0,74 г, 2,30 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и воде (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТЕМПО (48 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили (*2R,3S*)-3-(бензоилокси)оксолан-2-карбоновую кислоту в виде бесцветного масла (0,20 г, 55%): ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,77 (с, 1H), 8,07-7,81 (м, 2H), 7,68 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 5,93-5,64 (м, 1H), 4,69-4,51 (м, 1H), 4,17-3,84 (м, 2H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H).

Пример 28. Промежуточное соединение 28 (литий 4-метил-5-оксоморфолин-2-карбоксилат)



[0417] Стадия a:

[0418] В смесь изосерина (50,00 г, 475,77 ммоль) в MeOH (300 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли $SOCl_2$ (41 мл, 570,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-амино-2-гидроксипропаноата в виде почти белого твердого вещества (50,00 г, 71%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_4H_9NO_3[M + H]^+$: 120, эксперимент: 120; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,50 (дд, J = 8,2, 4,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 1H), (дд, J = 13,0, 8,3 Гц, 1H).

[0419] Стадия b:

[0420] В раствор метил-3-амино-2-гидроксипропаноата (22,50 г, 188,89 ммоль) и Et3N (57,34 г, 566,66 ммоль) в дихлорметане (300 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли хлорацетилхлорид (21,33 г, 188,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили метил 3-(2-хлорацетамидо)-2-гидроксипропаноат в виде желтого твердого вещества (13,00 г, 35%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_{10}ClNO_4$ $[M + H]^+$: 196, 198 (3 : 1), эксперимент: 196, 198 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,97 (с, 1H), 4,35 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,26 (с, 1H).

[0421] Стадия c:

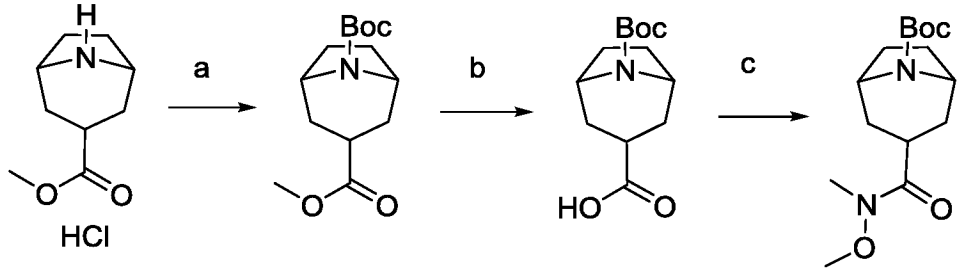
[0422] В раствор метил 3-(2-хлорацетамидо)-2-гидроксипропаноата (5,00 г, 25,56 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при

комнатной температуре добавляли *t*-BuOK (5,74 г, 51,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После полного израсходования исходного вещества в реакционную смесь добавляли MeI (4,35 г, 30,65 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом, в результате чего получили метил-4-метил-5-оксоморфолин-2-карбоксилат в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,90 г, 20%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_{11}NO_4$[M + H]$^+$: 174, эксперимент: 174; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,61 (дд, *J* = 7,5, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,19 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,63 (дд, *J* = 6,2, 4,1 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H).

[0423] Стадия d:

[0424] В раствор метил-4-метил-5-оксоморфолин-2-карбоксилата (0,15 г, 0,87 ммоль) в MeOH (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (73 мг, 1,73 ммоль) в воде (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением литий 4-метил-5-оксоморфолин-2-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,14 г, неочищенного), которое без дополнительной очистки использовали на следующей стадии: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_9NO_4$ [M + H]$^+$: 160, эксперимент: 160.

Пример 29. Промежуточное соединение 29 (*трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]-8-азабицикло[*3.2.1*]октан-8-карбоксилат)



[0425] Стадия a:

[0426] В раствор метил8-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-карбоксилата (1,00 г, 5,91 ммоль) и Et_3N (1,20 г, 11,86 моль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (1,60 г, 7,33 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (50 мл) и воды (50 мл). Отделенный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (3 х 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 8-*трет*-бутил 3-метил 8-азабицикло[*3.2.1*]октан-3,8-карбоксилата в виде светло-желтого масла (1,30 г, 99%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{23}NO_4$ $[M + H -15]^+$: 255, эксперимент: 255.

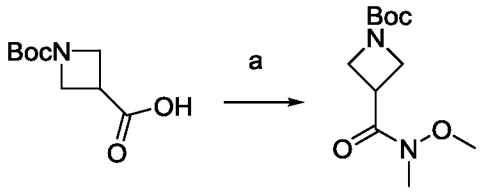
[0427] Стадия b:

[0428] В раствор 8-*трет*-бутил 3-метил 8-азабицикло[*3.2.1*]октан-3,8-дикарбоксилата (1,30 г, 4,83 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (0,39 г, 9,65 моль) в воде (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (50 мл) и воды (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные водные слои окисляли лимонной кислотой до pH 3, а затем экстрагировали этилацетатом (3 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (8-[(*трет*-бутокси)карбонил]-8-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-карбоновой кислоты) в виде светло-желтого масла (1,20 г, 97%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{21}NO_4$ $[M + Na]^+$: 278, эксперимент: 278; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,40-4,21 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

[0429] Стадия c:

[0430] В раствор 8-[(трет-бутокси)карбонил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (1,20 г, 4,70 ммоль) и Et_3N (0,95 г, 9,40 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли карбонилдиимидазол (0,91г, 5,64 ммоль) и *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (0,69 г, 7,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]-8-азабицикло[*3.2.1*]октан-8-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,10 г, 69% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{26}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 243, эксперимент: 243; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,40-4,23 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 3H), 3,35-3,21 (м, 1H), 3,19 (д, J = 2,6 Гц, 3H), 2,18-1,93 (м, 4H), 1,81-1,56 (м, 4H), 1,56-1,44 (м, 9H).

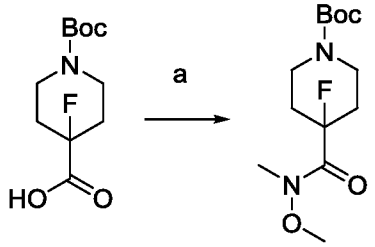
Пример 30. Промежуточное соединение 30 (*трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат)



[0431] Стадия a:

[0432] В раствор 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 9,94 ммоль) и карбонилдиимидазола (1,80 г, 10,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Et_3N (1,20 г, 11,93 ммоль) и *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (0,90 г, 14,91 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (2,10 г, 78%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{20}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 189, эксперимент: 189; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4,14-3,99 (м, 4H), 3,89-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 31. Промежуточное соединение 31 (*трет*-бутил 4-фтор-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат)

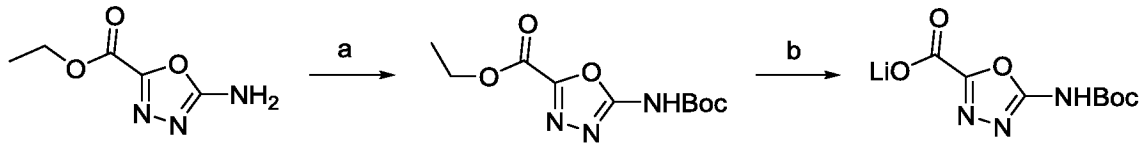


[0433] Стадия a:

[0434] В раствор 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,00 г, 8,09 ммоль) и карбонилдиимидазола (2,60 г, 16,18 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Et_3N (2,50 г, 24,27 ммоль) и *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (1,00 г, 16,18 ммоль).

Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-фтор-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (1,50 г, 57%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 235, эксперимент: 235; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,01 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,21-3,01 (м, 1H), 2,06 (дд, J = 19,6, 10,9 Гц, 5H), 1,49 (с, 9H).

Пример 32. Промежуточное соединение 32 (литий 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат)



[0435] Стадия a:

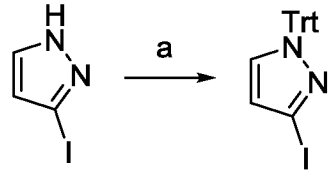
[0436] В раствор этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (0,10 г, 0,64 ммоль) и Et_3N (0,19 г, 1,91 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (0,17 г, 0,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили этил 5-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,10 г, 55%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{10}H_{15}N_3O_5$ $[M + H - 56]^+$: 202, эксперимент: 202; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,38 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,46 (д, J = 3,1 Гц, 9H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

[0437] Стадия b:

[0438] В раствор этил 5-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (0,16 г, 0,62 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (78 мг, 1,87 ммоль) в воде в MeOH (3 мл), раствор $LiOH·H_2O$ (48 мг, 1,15 ммоль) в H_2O (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 5-((*трет*-

бутоксикарбонил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,16 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_8H_{11}N_3O_5$ $[M + H]^+$: 230, эксперимент: 230; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 2,50 (с, 9H).

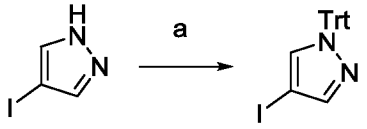
Пример 33. Промежуточное соединение 33 (3-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол)



[0439] Стадия a:

[0440] В раствор 3-йодо-1*H*-пиразола (0.50 г, 2.59 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли TrtCl (0.86 г, 3.09 ммоль) и Et_3N (0.52 г, 5.16 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (12/1), в результате чего получили 3-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол в виде почти белого твердого вещества (0,60 г, 48%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19-7,10 (м, 15H), 6,42 (д, J = 2,5 Гц, 2H).

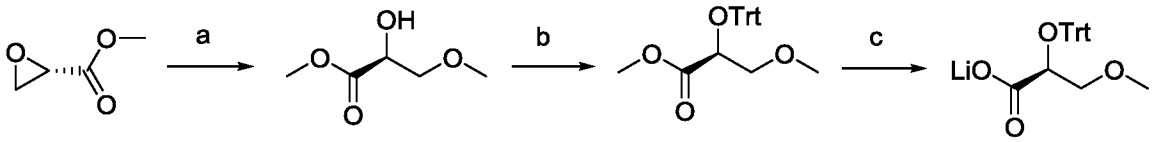
Пример 34. Промежуточное соединение 34 (4-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол)



[0441] Стадия a:

[0442] В раствор 4-йодо-1*H*-пиразола (0.50 г, 2.59 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли TrtCl (0.86 г, 3.09 ммоль) и Et_3N (0.52 г, 5.16 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили 4-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол в виде почти белого твердого вещества (0,80 г, 64%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 9H), 7,07-7,00 (м, 6H).

Пример 35. Промежуточное соединение 35 (литий (*S*)-3-метокси-2-(тритилокси)пропаноат)



[0443] Стадия a:

[0444] В раствор метил (2*S*)-оксиран-2-карбоксилата (2,00 г, 19,59 ммоль) в MeOH (15 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $Mg(OSO_2CF_3)_2$ (3,15 г, 9,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью ДХМ и MeOH (10/1), в результате чего получили метил (2*S*)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат в виде светло-желтого масла (1,50 г, 46%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_5H_{10}O_4$ $[M + H]^+$: 135, эксперимент: 135; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,34 (т, *J* = 3,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,65 (брс, 1H).

[0445] Стадия b:

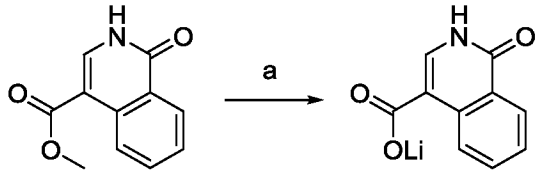
[0446] В раствор метил (2*S*)-2-гидрокси-3-метоксипропаноата (0,70 г, 5,22 ммоль) и ДМАП (64 мг, 0,52 ммоль) в пиридине (8 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли TrtCl (1,60 г, 5,74 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80 °C при перемешивании в течение 24 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили метил (2*S*)-3-метокси-2-(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого твердого вещества (0,80 г, 33%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,45-7,19 (м, 15H), 4,16 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J* = 10,6, 5,5 Гц, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

[0447] Стадия c:

[0448] В раствор метил (2*S*)-3-метокси-2-(трифенилметокси)пропаноата (0,80 г, 2,13 ммоль) в MeOH (8 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (0,45 г, 10,63 ммоль) в воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий (*S*)-3-метокси-2-(тритилокси)пропаноата (0,80

г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^+$: 385, эксперимент: 385.

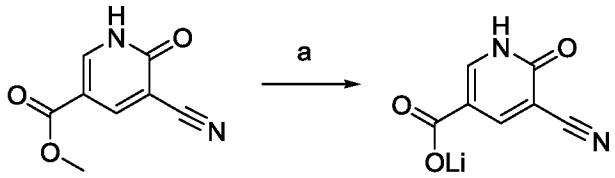
Пример 36. Промежуточное соединение 36 (литий 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбоксилат)



[0449] Стадия a:

[0450] В раствор метил 1-оксо-2*H*-изохинолин-4-карбоксилата (0,20 г, 1,00 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (84 мг, 2,00 ммоль) в воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбоксилата (0,20 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{10}H_7NO_3$ $[M - H]^+$: 188, эксперимент: 188.

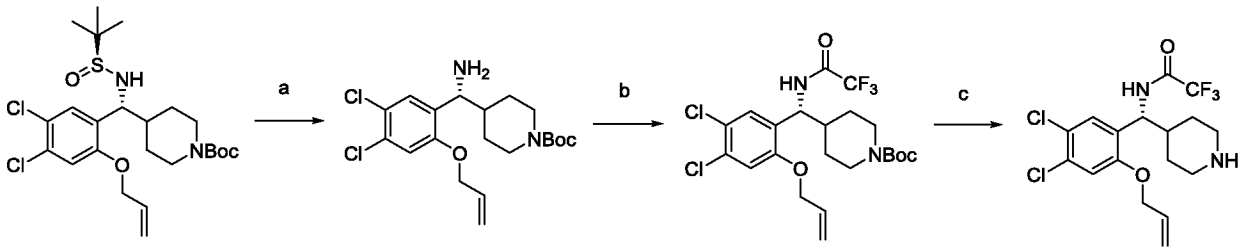
Пример 37. Промежуточное соединение 37 (литий 5-циано-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат)



[0451] Стадия a:

[0452] В раствор метил 5-этинил-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (0,18 г, 1,00 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (84 мг, 2,00 ммоль) в воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 40 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 5-циано-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,20 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_4N_2O_3$ $[M - H]^+$: 163, эксперимент: 163.

Пример 38. Промежуточное соединение 38 (*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид)



[0453] Стадия a:

[0454] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционный раствор доводили до pH 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,40 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2).

[0455] Стадия b:

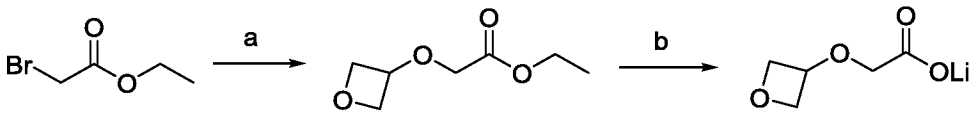
[0456] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,96 ммоль) и Et_3N (0,29 г, 2,89 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C добавляли трифторуксусную кислоту (0,24 г, 1,16 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 0 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](2,2,2-трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,40 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + Na]^+$: 533, 535

(3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,12-5,98 (м, 1H), 5,48-5,39 (м, 2H), 4,77 (т, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,69-4,56 (м, 2H), 4,10 (д, *J* = 16,0 Гц, 2H), 2,75-2,48 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,78 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,31-1,20 (м, 3H).

[0457] Стадия c:

[0458] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](2,2,2-трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,78 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого твердого вещества (0,30 г, 76% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 411, 413 (3 : 2), эксперимент: 411, 413 (3 : 2).

Пример 39. Промежуточное соединение 39 (литий 2-(оксетан-3-илокси)ацетат)



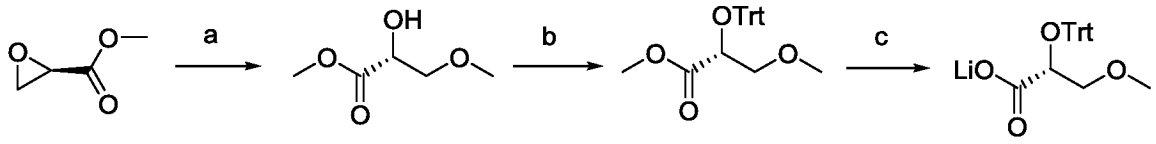
[0459] Стадия a:

[0460] В смесь NaH (12,65 г, 316,16 ммоль, 60%) в тетрагидрофуране (300 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли оксетан-3-ол (19,52 г, 263,47 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли этил-2-бромацетат (44,00 г, 263,47 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 x 100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили этил 2-(оксетан-3-илокси)ацетат в виде бесцветного масла (25,00 г, 59%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,79-4,72 (м, 2H), 4,72-4,67 (м, 2H), 4,67-4,59 (м, 1H), 4,21 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 1,28 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[0461] Стадия b:

[0462] В раствор этил 2-(оксетан-3-илокси)ацетата (1,00 г, 6,24 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,29 г, 6,89 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением литий 2-(оксетан-3-илокси)ацетата в виде почти белого твердого вещества (0,70 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,77-4,74 (м, 1H), 4,71-4,68 (м, 2H), 4,59-4,53 (м, 2H), 3,79 (с, 2H).

Пример 40. Промежуточное соединение 40 (литий (*R*)-3-метокси-2-(тритилокси)пропаноат)



[0463] Стадия a:

[0464] В раствор метил (2*R*)-оксиран-2-карбоксилата (1,00 г, 9,80 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $Mg(OSO_2CF_3)_2$ (1,58 г, 4,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате чего получили метил (2*R*)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат в виде светло-желтого масла (0,90 г, 55%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_5H_{10}O_4$ $[M + H]^+$: 135, эксперимент: 135; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,33 (t, *J* = 3,7 Гц, 1H), 3,83 (д, *J* = 1,5 Гц, 3H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,41 (д, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,91-2,39 (брс, 1H).

[0465] Стадия b:

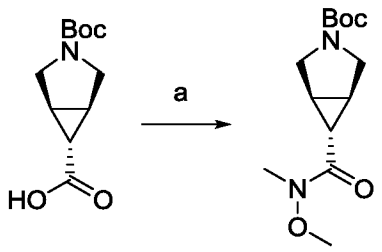
[0466] В раствор метил (2*R*)-2-гидрокси-3-метоксипропаноата (0,50 г, 3,73 ммоль) и ДМАП (46 мг, 0,37 ммоль) в пиридине (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли TrtCl (1,14 г, 4,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при температуре 80 °C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили метил (2*R*)-3-метокси-2-

(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого твердого вещества (0,60 г, 34%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,49-7,09 (м, 15H), 4,16 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,53 (дд, J = 10,6, 5,5 Гц, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

[0467] Стадия c:

[0468] В раствор метил (2*R*)-3-метокси-2-(трифенилметокси)пропаноата (0,60 г, 1,59 ммоль) в MeOH (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (0,33 г, 7,97 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий (*R*)-3-метокси-2-(тритилокси)пропаноата (0,80 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^-$: 385, эксперимент: 385.

Пример 41. Промежуточное соединение 41 (*трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилат)

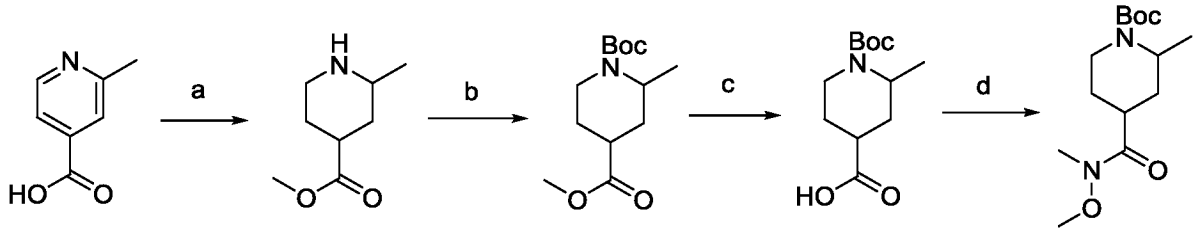


[0469] Стадия a:

[0470] В раствор (1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,20 ммоль), HOBt (0,45 г, 3,30 ммоль) и ЭДКИ (0,63 г, 3,30 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N*,*O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,40 г, 4,11 ммоль) и Et_3N (0,45 г, 4,40 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,30 г, 45%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{22}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 215, эксперимент: 215; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,76 (с, 3H),

3,72-3,64 (м, 1H), 3,59 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Пример 42. Промежуточное соединение 42 (*трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат)



[0471] Стадия a:

[0472] В раствор 2-метилпиридин-4-карбоновой кислоты (2,00 г, 14,58 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли PtO_2 (0,40 г, 1,75 ммоль) и HCl (6 *N*, 1 мл). Реакционную смесь трижды дегазировали в среде водорода и перемешивали при температуре 30 °C в течение 16 ч в среде H_2 (50 атм). Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-метилпиперидин-4-карбоксилата в виде светло-желтого масла (2,00 г, 96%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_8H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 158, эксперимент: 158; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,51-3,43 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,77 (тт, *J* = 12,4, 3,8 Гц, 1H), 2,30-2,16 (м, 2H), 1,77 (квд, *J* = 13,8, 4,3 Гц, 1H), 1,63-1,49 (м, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[0473] Стадия b:

[0474] В смесь метил 2-метилпиперидин-4-карбоксилата (2,00 г, 12,72 ммоль) и Et_3N (2,57 г, 25,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (4,16 г, 19,06 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (50 мл) и воды (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-*трет*-бутил 4-метил 2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата в виде светло-желтого масла (3,3 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{23}NO_4$ $[M + H - 56]^+$: 202 эксперимент: 202; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28-4,09 (м, 1H), 3,91-

3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (тд, *J* = 13,1, 4,1 Гц, 1H), 2,76-2,51 (м, 1H), 2,10-1,86 (м, 3H), 1,85-1,69 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,09 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

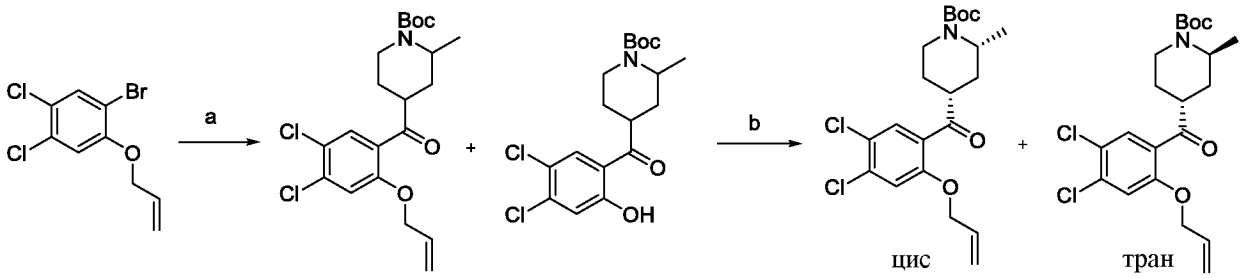
[0475] Стадия c:

[0476] В раствор 1-*трет*-бутил 4-метил 2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,30 г, 12,82 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (1,03 г, 25,75 ммоль) в воде (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл). Водный раствор окисляли лимонной кислотой до pH 3, а затем экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 23%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05% ТФК), в результате чего получили 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту в виде светло-желтого полутвердого вещества (2,20 г, 71%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{21}NO_4$ $[M + H -56]^+$: 188, эксперимент: 188.

[0477] Стадия d:

[0478] В раствор 1-[(трет-бутокси)карбонил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1,80 г, 7,40 ммоль), HOBt (1,50 г, 11,10 ммоль) и ЭДКИ (1,80 г, 11,10 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,08 г, 11,10 ммоль) и Et_3N (1,50 г, 14,80 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,50 г, 71%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 287 эксперимент: 287; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,04-3,92 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,88 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,73-1,60 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,19 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H).

Пример 43. Промежуточное соединение 43a (*трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илоил)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилатсодержащий цис-изомер, рацемический);
Промежуточное соединение 43b (*трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилатсодержащий транс-изомер, рацемические)



[0479] Стадия a:

[0480] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (2,76 г, 9,78 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (4,86 мл, 9,72 ммоль, 2 М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавляли *трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,40 г, 4,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл), а затем разбавляли водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,50 г, 24%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$[M + H - 56]$^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,17-5,98 (м, 1H), 5,56-5,28 (м, 2H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,23-4,02 (м, 1H), 3,93-3,78 (м, 1H), 3,56-3,39 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 1H), 2,06-1,81 (м, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H), 1,57-1,43 (м, 10H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H). И *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,00 г, 53%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ [M + H - 56]$^+$: 332, 334 (3 : 2), эксперимент: 332, 334 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,30 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,21-

4,02 (м, 1H), 3,96 (дд, J = 14,0, 6,9 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 1H), 3,25-3,06 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,20 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

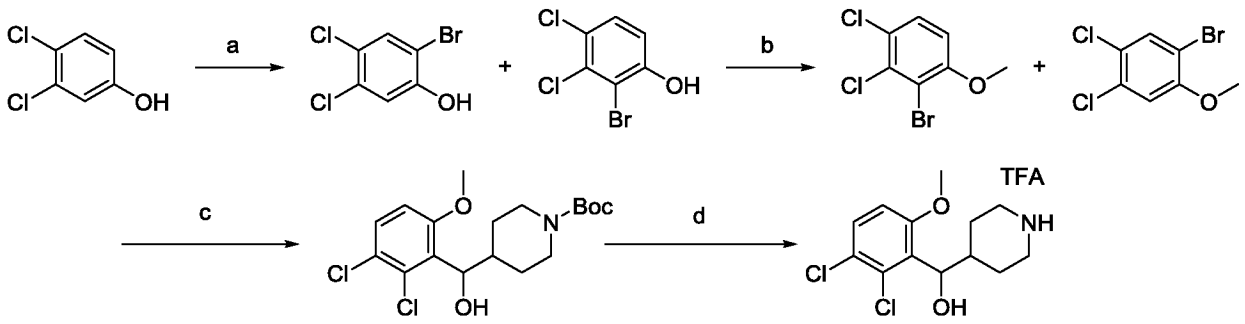
[0481] В смесь *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,56 ммоль) и K_2CO_3 (0,71 г, 5,15 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли 3-бромпроп-1-ен (0,47 г, 3,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,00 г, 90%). Общее количество *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата составило 1,50 г (72%).

[0482] Стадия b:

[0483] *трет*-Бутил4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 3,51 ммоль) отделяли методом СФХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IF, 2 х 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2: 75%, подвижная фаза B: MeOH: 25%; расход: 40 мл/мин; детектор: УФ: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 3,29 мин; RT_2: 3,85 мин.

[0484] Был получен первый пик при 3,29 мин, из которого был выделен *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат, содержащий два цис-энантиомера, в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,50 г, 45%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4[M + H -56]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); затем был получен второй пик при 3,85 мин, из которого был выделен *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат, содержащий два транс-энантиомера, в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,40 г, 36%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4[M + H -56]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2).

Пример 44. Промежуточное соединение 44 ((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метанол трифторуксусная кислота)



[0485] Стадия a:

[0486] В раствор 3,4-дихлорфенола (100,00 г, 613,49 ммоль) в дихлорметане (1000 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли Br_2 (98,04 г, 613,49 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (500 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (6 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 400 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (100 г, неочищенного) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

[0487] Стадия b:

[0488] В неочищенную смесь 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (32 г, 125,04 ммоль, 1 эквив.) и K_2CO_3 (54,9 г, 396,87 ммоль, 3 эквив.) в MeCN (210 мл) при температуре 0 °C по капле добавляли MeI (16,5 мл, 116,05 ммоль, 2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензол (8,7 г, 25,7%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (дд, J = 9,0, 1,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), и 1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол (24,3 г, 71,77%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

[0489] Стадия c:

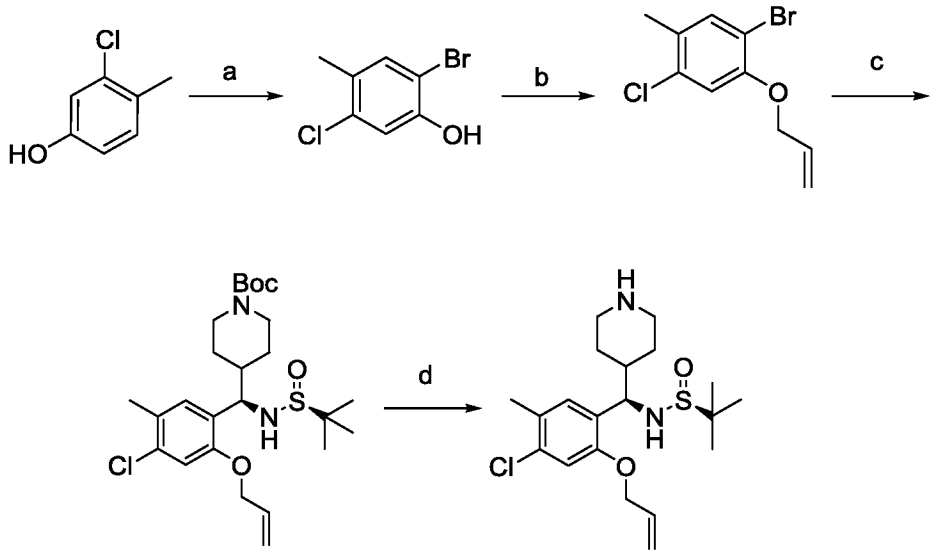
[0490] В раствор 2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензола (0,80 г, 3,13 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли *i*-

PrMgCl (2,0 мл, 19,76 ммоль, 2 М в ТГФ). Реакционный раствор перемешивали при температуре 0 °С в течение 0,5 ч. Затем в атмосфере азота при температуре 0 °С по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,67 г, 3,13 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). После дополнительного перемешивания при температуре 0 °С в течение 0,5 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 40 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/2), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(гидрокси) метил] пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белой пены (1,00 г, 82%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 412, 414 (3 : 2), эксперимент: 412, 414 (3 : 2); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, *J* = 8,9 Гц, 1Н), 6,83 (д, *J* = 8,9 Гц, 1Н), 4,98 (д, *J* = 8,9 Гц, 1Н), 4,21 (д, *J* = 13,5 Гц, 1Н), 4,07 (д, *J* = 13,5 Гц, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 2,70 (тд, *J* = 12,9, 2,8 Гц, 1Н), 2,59 (тд, *J* = 12,8, 3,0 Гц, 1Н), 2,17-1,97 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,42-1,24 (м, 3Н).

[0491] Стадия d:

[0492] В раствор *трет*-бутил 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(гидрокси) метил] пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,28 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали с получением (2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиперидин-4-ил) метанол трифторуксусной кислоты в виде бесцветного масла (0,60 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2).

Пример 45. Промежуточное соединение 45 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4-хлор-5-метилфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0493] Стадия a:

[0494] В раствор 3-хлор-4-метилфенола (0,50 г, 3,51 ммоль) в HOAc (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (0,56 г, 3,51 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_2SO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 2-бром-5-хлор-4-метилфенол в виде почти белого твердого вещества (0,70 г, 90%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (c, 1H), 7,06 (c, 1H), 5,46 (c, 1H), 2,30 (c, 3H).

[0495] Стадия b:

[0496] В смесь 2-бром-5-хлор-4-метилфенола (0,70 г, 3,16 ммоль) и K_2CO_3 (0,87 г, 6,32 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли 3-бромпроп-1-ен (0,50 г, 4,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным

эфиром, в результате чего получили 1-бром-4-хлор-5-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде почти белого твердого вещества (0,45 г, 54%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12-6,02 (м, 1H), 5,58-5,40 (м, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 4,59 (дт, J = 5,0, 1,6 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H).

[0497] Стадия c:

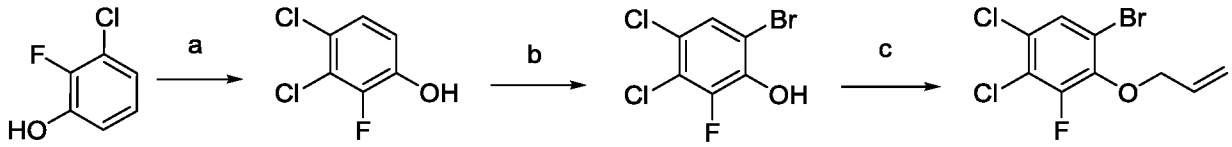
[0498] В раствор 1-бром-4-хлор-5-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,43 г, 1,64 моль) в тетрагидрофуране (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -65 °C по капле добавляли *n*-BuLi (0,76 мл, 1,90 ммоль, 2,5 M в гексане). После перемешивания в течение 30 мин в атмосфере азота при температуре -65 °C по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,26 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали ее в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/5), в результате чего получили *трет*-бутил 4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4-хлор-5-метилфенил)(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,18 г, 30%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{39}ClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 499, 501 (3 : 1), эксперимент: 499, 501 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,96 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,09-5,99 (м, 1H), 5,50-5,27 (м, 2H), 4,61-4,45 (м, 2H), 4,42-3,82 (м, 4H), 2,66-2,57 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,92-1,91 (м, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,13 (с, 9H).

[0499] Стадия d:

[0500] В раствор *трет*-бутил 4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4-хлор-5-метилфенил)(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,38 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4-хлор-5-метилфенил)(пиперидин-4-

ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,10 г, 70%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{31}ClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 1), эксперимент: 399, 401 (3 : 1).

Пример 46. Промежуточное соединение 46 (1-бром-4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



[0501] Стадия a:

[0502] В раствор 3-хлор-2-фторфенол (1,50 г, 10,23 ммоль) в MeCN (60 мл) и ТФК (1,00 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли НХС (1,37 г, 10,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), а результате чего получили 3,4-дихлор-2-фторфенол в виде почти белого твердого вещества (1,60 г, 86%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 8,9 Гц, 1H).

[0503] Стадия b:

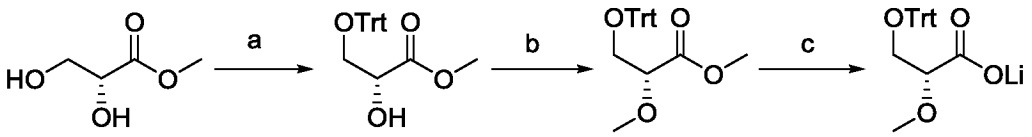
[0504] В раствор 3,4-дихлор-2-фторфенола (1,60 г, 8,84 ммоль) в AcOH (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (1,55 г, 9,72 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь перелили в воду (100 мл). Затем реакционную смесь экстрагировали с этилацетатом (2 x 50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевым раствором (2 x 50 мл). Затем раствор высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 6-бром-3,4-дихлор-2-фторфенол в виде почти белого твердого вещества (1,80 г, 78%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H).

[0505] Стадия c:

[0506] В смесь 6-бром-3,4-дихлор-2-фторфенола (1,80 г, 6,97 ммоль) и K_2CO_3 (2,00 г, 14,47 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли 3-бромпроп-1-ен (1,26 г, 10,39 ммоль). Реакционный раствор

перемешивали при температуре 40 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, в результате чего получили 1-бром-4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветной жидкости (1,70 г, 82%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,18-6,03 (м, 1H), 5,47-5,37 (м, 1H), 5,32 (дд, *J* = 10,2, 1,5 Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -121,32.

Пример 47. Промежуточное соединение 47 (литий (*R*)-2-метокси-3-(тритилокси)пропаноат)



[0507] Стадия a:

[0508] В раствор метил (2*R*)-2,3-дигидроксипропаноата (0,50 г, 4,16 ммоль) и (хлордифенилметил)бензола (3,50 г, 12,5 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли ДМАП (30 мг, 0,25 ммоль) и Et_3N (1,26 г, 12,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (8/1), в результате чего получили метил (2*R*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого твердого вещества (0,10 г, 6%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (м, 15H), 4,31 (т, *J* = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, *J* = 14,0, 3,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H).

[0509] Стадия b:

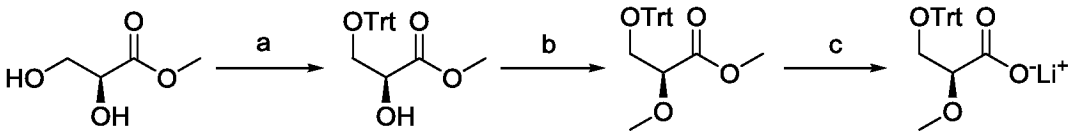
[0510] В раствор (2*R*)-2-гидрокси-3-(трифенилметокси)пропаноата (0,50 г, 1,38 ммоль) и CH_3I (1 мл) в Et_2O (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли Ag_2O (0,96 г, 4,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (3 x 5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (6/1), в результате чего получили метил (2*R*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, 77%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{24}O_4$ $[M + Na]^+$: 399, эксперимент: 399; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,21 (м, 15H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,53 (с, 3H).

[0511] Стадия c:

[0512] В смесь метил (2*R*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноата (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (9 мг, 0,4 ммоль) в H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением литий (2*R*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноата (50 мг, неочищенного). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^+$: 385, эксперимент: 385.

Пример 48. Промежуточное соединение 48 (литий (2*S*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноат)



[0513] Стадия a:

[0514] В раствор метил (2*R*)-2,3-дигидроксипропаноата (1,00 г, 8,32 ммоль) и (хлордифенилметил)бензола (2,50 г, 9,16 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре Et_3N (1,26 г, 12,5 ммоль) и ДМАП (61 g, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили метил (2*S*)-2-гидрокси-3-(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого

твердого вещества (1,00 г, 33%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49-7,39 (м, 5H), 7,33 (дт, *J* = 6,9, 1,5 Гц, 5H), 7,33-7,22 (м, 5H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,38 (дд, *J* = 9,4, 3,4 Гц, 1H).

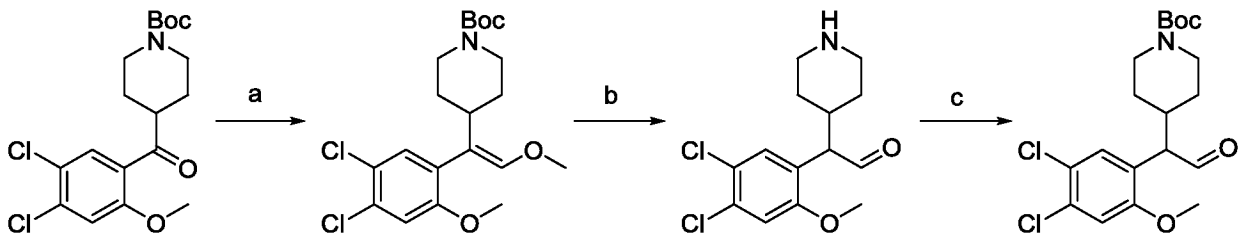
[0515] Стадия b:

[0516] В раствор (2*S*)-2-гидрокси-3-(трифенилметокси)пропаноата (0,50 г, 1,38 ммоль) и CH_3I (1 мл) в Et_2O (5 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре частями добавляли Ag_2O (0,96 г, 4,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 25 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (6/1), в результате чего получили метил (2*S*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноат в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, 77%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{24}O_4$ $[M + Na]^+$: 399, эксперимент: 399; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49-7,42 (м, 6H), 7,36-7,25 (м, 6H), 7,29-7,21 (м, 3H), 3,97 (дд, *J* = 5,4, 4,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,45-3,36 (м, 2H).

[0517] Стадия c:

[0518] В раствор метил (2*S*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноата (0,20 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (3 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (38 мг, 1,59 ммоль) в H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий (2*S*)-2-метокси-3-(трифенилметокси)пропаноата в виде почти белого твердого вещества (0,10 г, неочищенного). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^+$: 385, эксперимент: 385.

Пример 49. Промежуточное соединение 49 (*трет*-бутил 4-(1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат)



[0519] Стадия a:

[0520] В смесь (метоксиметил)трифенилфосфоний хлорида (12,36 г, 36,06 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -78 °C по капле добавляли *n*-BuLi (10,30 мл, 25,75 ммоль, 2,5 M в гексане). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -78 °C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь при температуре -78 °C в течение 5 мин по капле добавляли раствор*трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 5,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при -78 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (80 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-метоксиэтенил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,60 г, 59%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,87 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,74-2,58 (м, 4H), 1,71-1,53 (м, 5H), 1,46 (д, *J* = 1,3 Гц, 9H).

[0521] Стадия b:

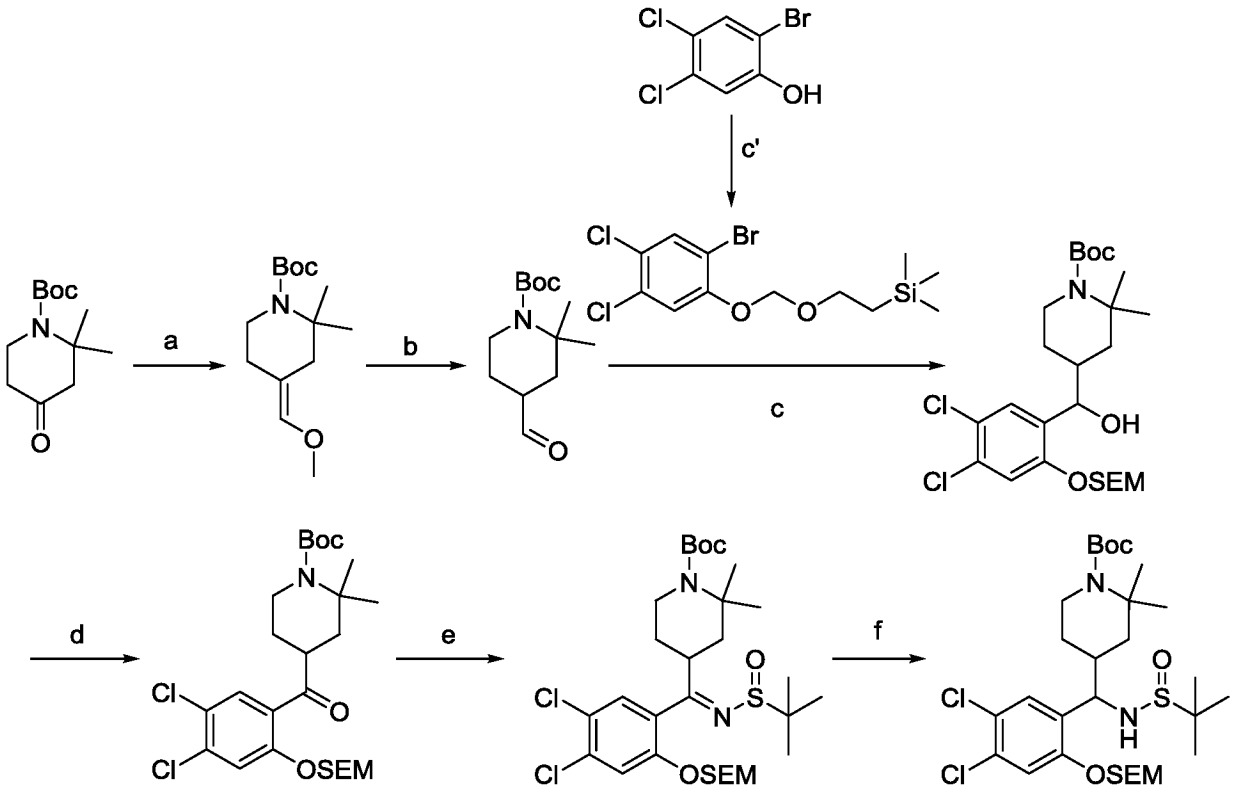
[0522] В раствор *трет*-бутил 4-[(*E*)-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-метоксиэтенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 4,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 10 мл). Затем реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2), эксперимент: 302, 304 (3 : 2)

[0523] Стадия c:

[0524] В смесь 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетальдегида (1,50 г, 4,96 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли Boc_2O (1,62 г, 7,445 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (1,30 г, 65%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,68 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,04 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (дд, *J* = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 2,82-2,71 (м, 1H), 2,66 (т, *J* = 12,6 Гц, 1H), 2,36-2,21 (м, 1H), 1,89 (дт, *J* = 13,3, 2,9 Гц, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,41 (с, 1H), 1,26-1,16 (м, 1H), 1,10-0,95 (м, 1H).

Пример 50. Промежуточное соединение 50 (*трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат)



[0525] Стадия a:

[0526] В раствор (метоксиметил)трифенилфосфоний хлорида (1508 мг, 4,40 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) в атмосфере азота при температуре -10 °C по капле добавляли *n*-BuLi (2,5 мл, 38,46 ммоль, 2,5 М в гексане). Раствор перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч. Затем в атмосфере азота при температуре -20 °C по капле добавляли раствор *трет*-бутил 2,2-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,40 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

15 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4 (метоксиметилиден)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,80 г, 71%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{25}NO_3$ $[M + H]^+$: 256, эксперимент: 256; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, метанол) δ 5,97 (д, *J* = 24,0 Гц, 1Н), 3,62-3,45 (м, 5Н), 2,37-2,27 (м, 2Н), 2,26-2,20 (м, 1Н), 2,18 (с, 1Н), 1,46 (д, *J* = 1,7 Гц, 9Н), 1,38 (д, *J* = 2,7 Гц, 6Н).

[0527] Стадия b:

[0528] В раствор *трет*-бутил 4-(метоксиметилиден)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 3,13 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение 4 ч. Затем реакционную смесь ощелачивали до pH 9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем добавляли Boc_2O (821 мг, 3,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-формил-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (360 мг, 48%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{23}NO_3$ $[M + H]^+$: 242, эксперимент: 242.

[0529] Стадия c':

[0530] В раствор 2-бром-4,5-дихлорфенол (31,00 г, 128,15 ммоль) и [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (32,00 г, 192,23 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ДИЭА (49,70 г, 384,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию гасили водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 х 400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 200 мл) и высушивали над Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (50/1), в результате чего получили [2-(2-бром-4,5-дихлорфеноксиметокси)этил]триметилсилан (44,00 г, 83%) в виде светло-

желтого масла: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,74 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,79 (т, J = 6,0 Гц, 2H), -0,05 (с, 9H).

[0531] Стадия c:

[0532] В раствор [2-(2-бром-4,5-дихлорфеноксиметокси) этил] триметилсилана (продукта стадии c') (0,69 г, 1,86 моль) в тетрагидрофуране (7 мл) в атмосфере азота при температуре -10 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (0,2 мл, 1,61 ммоль, 2 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре -10 °C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. В полученный раствор в атмосфере азота при температуре -10°C по капле добавляли раствор *трет*-бутил-4-формил-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические фазы объединили и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (9/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)(гидрокси)метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,20 г, 30%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{41}Cl_2NO_5Si$ $[M + H]^+$: 534, 536 (3 : 2), эксперимент: 534, 536 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,83-3,72 (м, 2H), 3,71-3,50 (м, 2H), 3,46-3,28 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,52 (д, *J* = 4,0 Гц, 6H), 1,49 (с, 9H), 1,40 (с, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0533] Стадия d:

[0534] В раствор *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)(гидрокси)метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,34 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при комнатной температуре тремя частями добавляли реактив Десса-Мартина (0,14 г, 0,34 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_2SO_3, а затем экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)карбонил]-2,2-диметилпиперидин-1-

карбоксилата в виде бесцветного масла (0,16 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{39}Cl_2NO_5Si$ $[M + H]^+$: 532, 534 (3 : 2), эксперимент: 532, 534 (3 : 2).

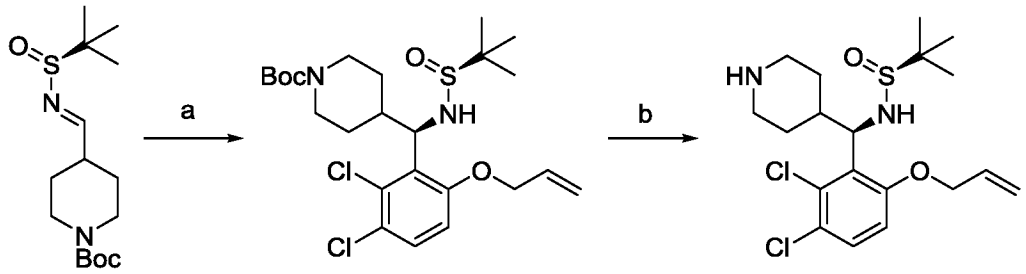
[0535] Стадия e:

[0536] В раствор *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]бензоил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,16 г, неочищенного) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре одной частью добавили 2-метилпропан-2-сульфинамид (44 мг, 360 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,90 г, 3,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 15 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Получили твердое вещество, которое затем отфильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,20 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{48}Cl_2N_2O_5SSi$ $[M + Na]^+$: 657, 659 (3 : 2), эксперимент: 657, 659 (3 : 2).

[0537] Стадия f:

[0538] В раствор *трет*-бутил 4-[(1*E*)-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре 5 частями добавляли $NaBH_4$ (58 мг, 1,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси] фенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (75 мг, 37%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{50}Cl_2N_2O_5SSi$ $[M + Na]^+$: 659, 661 (3 : 2), эксперимент: 659, 661 (3 : 2).

Пример 51. Промежуточное соединение 51 ((*S*)-*N*-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0539] Стадия a:

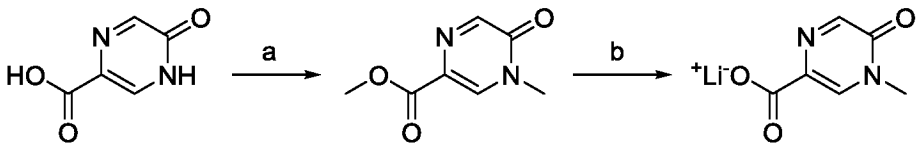
[0540] В раствор 1,2-дихлор-3-иодо-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (1,25 г, 3,80 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -65 °C добавляли *n*-BuLi (1,2 мл, 3,80 ммоль, 2,5 M в гексане). После перемешивания в течение 30 мин в атмосфере азота при температуре -65 °C по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,53 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при температуре -65 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (40 мл) при температуре -65 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (7/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3-дихлорфенил)(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,80 г, 57%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCL_3$) δ 7,34 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J* = 9,0, 4,9 Гц, 1H), 6,11-5,94 (м, 1H), 5,49-5,28 (м, 2H), 4,79 (т, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,68-4,50 (м, 3H), 4,36-3,91 (м, 3H), 2,77-2,47 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,34-1,22 (м, 1H), 1,04 (с, 9H).

[0541] Стадия b:

[0542] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 1,54 ммоль) в дихлорметане (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной

температуре. Полученный раствор разбавляли водой (6 мл) и нейтрализовали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил] (пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,60 г, 74%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,31 (м, 1H), 6,81-6,76 (м, 1H), 6,11-5,95 (м, 1H), 5,49-5,34 (м, 2H), 4,81 (т, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,67-4,50 (м, 3H), 3,26 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,08 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 2,68-2,36 (м, 5H), 2,13 (т, *J* = 10,7 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H).

Пример 52. Промежуточное соединение 52 (литий 4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилат)



[0543] Стадия a:

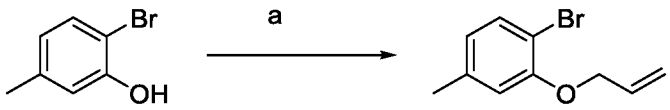
[0544] В смесь 5-оксо-4*H*-пиразин-2-карбоновой кислоты (3,00 г, 21,41 ммоль) и K_2CO_3 (14,8 г, 1,07 моль) в диметилформамиде (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли CH_3I (15,2 г, 1,08 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 40 °C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 80 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-метил-5-оксопиразин-2-карбоксилата в виде темно-коричневого твердого вещества (2,50 г, 69%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_8N_2O_3$ $[M + H]^+$: 169, эксперимент: 169; ^{1}H ЯМР (400 МГц CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,61 (с, 3H).

[0545] Стадия b:

[0546] В смесь метил 4-метил-5-оксопиразин-2-карбоксилата (0,60 г, 3,57 ммоль) в MeOH (7 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор LiOH (0,26 г, 10,71 ммоль) в H_2O (1 мл). После дополнительного перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии

напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_6N_2O_3$ $[M + H]^+$: 155, эксперимент 155.

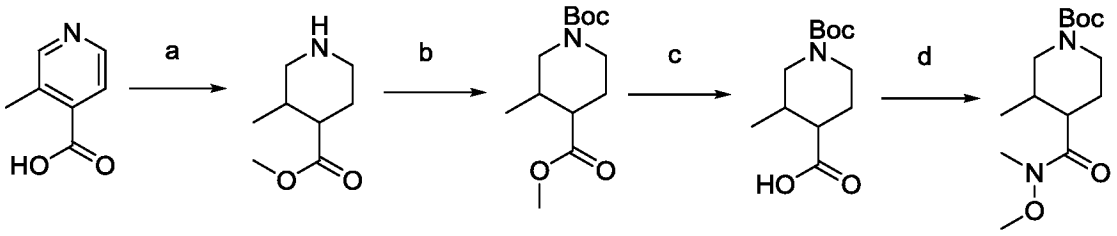
Пример 53. Промежуточное соединение 53 (1-бром-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



[0547] Стадия a:

[0548] В раствор 2-бром-5-метилфенола (2,00 г, 10,69 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре K_2CO_3 (2,96 г, 21,41 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (1,94 г, 16,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили 1-бром-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде светло-желтого масла (1,29 г, 53%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,69 (дд, *J* = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,16-6,02 (м, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 5,28-5,20 (м, 1H), 4,60 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H).

Пример 54. Промежуточное соединение 54 (*трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат)



[0549] Стадия a:

[0550] В смесь метил 3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,00 г, 14,58 ммоль) и HCl (6 *N*, 3 мл) в MeOH (15 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли PtO_2 (0,33 г, 1,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 50 °C в атмосфере H_2 (50 атм). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-метилпиперидин-4-карбоксилата HCl в виде желтого масла (2,30 г, 90%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для

$C_8H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 158, эксперимент: 158; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,86-3,69 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,15-2,90 (м, 2H), 2,83 (кв, J = 5,7 Гц, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 2H), 0,93 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

[0551] Стадия b:

[0552] В раствор метил 3-метилпиперидин-4-карбоксилата (2,30 г, 14,63 ммоль) и Et_3N (2,96 г, 29,26 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и MeOH (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (4,79 г, 21,95 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 20%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили 1-*трет*-бутил 4-метил-3-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат в виде желтого масла (2,90 г, 77% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{23}NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 243, эксперимент: 243; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,02 (с, 1H), 3,80 (дд, J = 13,3, 1,5 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,31-2,81 (м, 2H), 2,62 (дт, J = 10,5, 4,3 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 1H), 1,75-1,58 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,90 (дд, J = 6,8, 2,5 Гц, 3H).

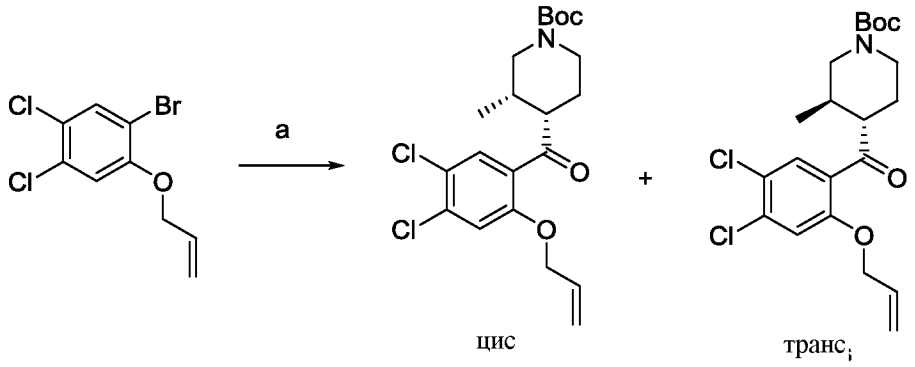
[0553] Стадия c:

[0554] В раствор 1-*трет*-бутил 4-метил 3-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,70 г, 10,49 ммоль) в MeOH (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (0,83 г, 20,98 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и окисляли до pH 3 лимонной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты в виде желтого масла (1,30 г, 63%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{21}NO_4$ $[M + Na]^+$: 266, эксперимент: 266; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,70 (дд, J = 13,1, 3,6 Гц, 1H), 3,09-2,65 (м, 2H), 2,56 (дт, J = 10,0, 4,5 Гц, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,80 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

[0555] Стадия d:

[0556] В смесь 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1,10 г, 4,52 ммоль) и HOBt (0,91 г, 6,78 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ЭДКИ (1,30 г, 6,78 ммоль), Et_3N (0,55 г, 5,43 ммоль) и *N,O*-метокси(метил)амин (0,30 г, 4,97 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (1,00 г, 77%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{26}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 231 эксперимент: 231; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,17-3,89 (м, 2H), 3,86-3,76 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,29-3,13 (м, 4H), 3,13-2,94 (м, 2H), 2,24-2,09 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,93 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 55. Промежуточное соединение 55 (*трет*-бутил (3S,4S)-рел-4-(2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорбензоил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат; *трет*-бутил (3R,4S)-рел-4-(2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорбензоил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат)



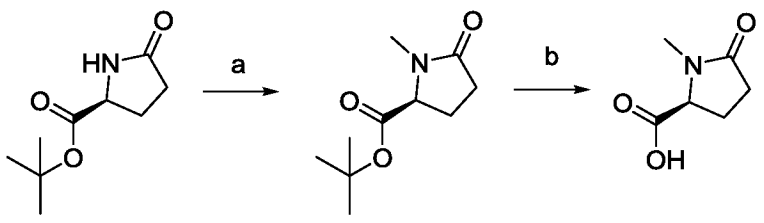
[0557] Стадия a:

[0558] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (2,12 г, 7,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (3,84 мл, 7,68 ммоль, раствор 2 моль/л в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 30 мин. Затем в раствор по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл). После добавления полученный раствор перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл). Реакционную смесь

разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси *трет*-бутил 4-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорбензоил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата. Остаток растворяли в диметилформамиде (10 мл) и K_2CO_3 (0,88 г, 6,37 ммоль), и при комнатной температуре добавляли бромистый аллил (0,77 г, 6,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, содержащий два *цис*-энантиомера в виде светло-желтого масла (0,90 г, 55%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H - 56]^+$ 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,15-5,97 (м, 1H), 5,52-5,38 (м, 2H), 4,69-4,54 (м, 2H), 4,25-4,03 (м, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,68-3,52 (м, 1H), 3,12-2,94 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 1H), 2,01-1,84 (м, 1H), 1,76-1,55 (м, 1H), 1,55-1,39 (м, 9H), 0,85 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

[0559] Был выделен *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, содержащий два транс-энантиомера, в виде светло-желтого масла (0,12 г, 7%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), эксперимент: 450, 452 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,11-5,93 (м, 1H), 5,44 (кв, J = 11,2 Гц, 2H), 4,62 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,92 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,76-1,58 (м, 1H), 1,56-1,32 (м, 9H), 0,82-0,75 (м, 3H).

Пример 56. Промежуточное соединение 56 ((2*S*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота)



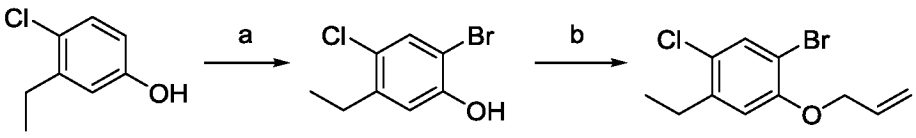
[0560] Стадия a:

[0561] В раствор *трет*-бутил (2*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,50 г, 2,70 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C добавляли NaH (0,22 г, 5,40 ммоль, 60%-ный раствор в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь при температуре 0°C по капле добавляли MeI (1,15 г, 8,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (2*S*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,34 г, 63%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{10}H_{17}NO_3$ $[2M + H]^+$: 399, эксперимент: 399; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,09-3,92 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,43-2,24 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

[0562] Стадия b:

[0563] В раствор *трет*-бутил (2*S*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-1-метил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты в виде желтого масла (64 мг, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_9NO_3$ $[M + H]^+$: 144, эксперимент: 144; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,35-4,12 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,75-2,36 (м, 3H), 2,31-2,10 (м, 1H).

Пример 57. Промежуточное соединение 57 (бром-5-хлор-4-этил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



[0564] Стадия a:

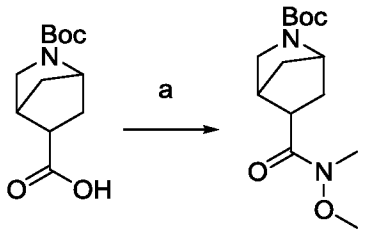
[0565] В раствор 4-хлор-3-этилфенола (3,00 г, 19,15 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (3,67 г,

22,96 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4-хлор-5-этилфенола в виде бесцветного масла (4,50 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 2,65 (кв, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,20 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

[0566] Стадия b:

[0567] В смесь 2-бром-4-хлор-5-этилфенола (4,50 г, 19,10 ммоль) и K_2CO_3 (5,28 г, 38,20 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли 3-бромпроп-1-ен (3,47 г, 28,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-4-этил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветного масла (2,40 г, 45% в две стадии); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,16-5,91 (м, 1H), 5,53-5,38 (м, 1H), 5,35-5,21 (м, 1H), 4,73-4,48 (м, 2H), 2,72 (кв, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,23 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

Пример 58. Промежуточное соединение 58 (*трет*-бутил 5-[метокси(метил)карбамоил]-2-азабицикло[*2.2.1*]гептан-2-карбоксилат)

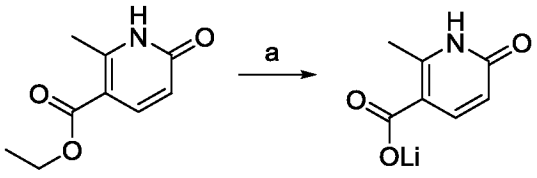


[0568] Стадия a:

[0569] В раствор 2-[(*трет*-бутокси)карбонил]-2-азабицикло[*2.2.1*]гептан-5-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,07 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ЭДКИ (0,60 г, 3,11 ммоль) и HOBt

(0,42 г, 3,11 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре в вышеуказанную смесь при комнатной температуре добавляли *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (0,30 г, 3,11 ммоль) и Et_3N (0,63 г, 6,22 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (5-[метокси(метил)карбамоил]-2-азабицикло[*2.2.1*]гептан-2-карбоксилат в виде желтого масла (0,31 г, 52%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{24}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 229, эксперимент: 229; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,25 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,29 (дд, *J* = 9,9, 3,4 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,17-2,98 (м, 1H), 2,98-2,81 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,03-1,84 (м, 2H), 1,81 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 1,62 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

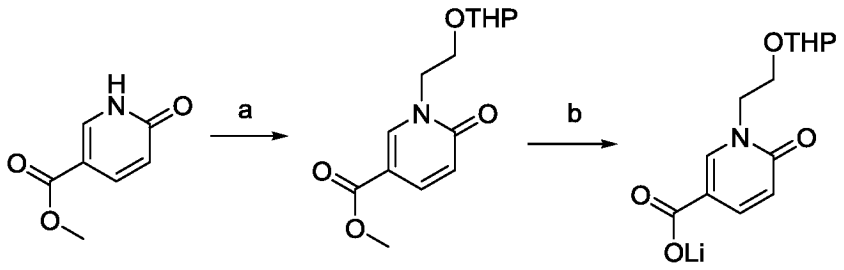
Пример 59. Промежуточное соединение 59 (литий 2-метил-6-оксо-1-*H*-пиридин-3-карбоксилат)



[0570] Стадия a:

[0571] В раствор этил 2-метил-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (0,10 г, 0,55 ммоль) в MeOH (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (46 мг, 1,10 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 2-метил-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_7NO_3$ $[M + H]^+$: 154, эксперимент: 154.

Пример 60. Промежуточное соединение 60 (литий 1-[2-(оксан-2-илокси)этил]-6-оксопиридин-3-карбоксилат)



[0572] Стадия a:

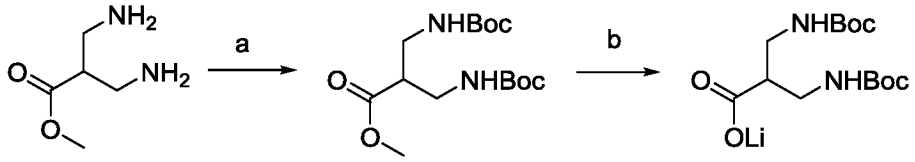
[0573] В раствор метил 6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (0,50 г, 3,26 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C добавляли NaH (0,26 г, 6,53 ммоль, 60%-ный раствор в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 мин. Затем в смесь добавляли 2-(2-хлорэтокси)оксан (1,61 г, 9,79 ммоль) и NaI (97 мг, 0,65 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 70 °C при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь гасили водой (30 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили метил 1-[2-(оксан-2-илокси)этил]-6-оксопиридин-3-карбоксилат в виде желтого масла (0,50 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{19}NO_5$ $[M + H]^+$: 282 эксперимент: 282; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,83 (с, 1H), 8,18 (дт, *J* = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,81-4,49 (м, 3H), 4,17-3,93 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 4H), 3,68-3,45 (м, 2H), 1,95-1,46 (м, 6H).

[0574] Стадия b:

[0575] В раствор метил 1-[2-(оксан-2-илокси)этил]-6-оксопиридин-3-карбоксилата (0,20 г, 0,711 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (59 мг, 1,42 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 1-[2-(оксан-2-илокси)этил]-6-оксопиридин-3-карбоксилата (0,16 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}NO_5$ $[M + Na]^+$: 290, эксперимент: 290.

Пример 61. Промежуточное соединение 61 (литий 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]пропаноат)



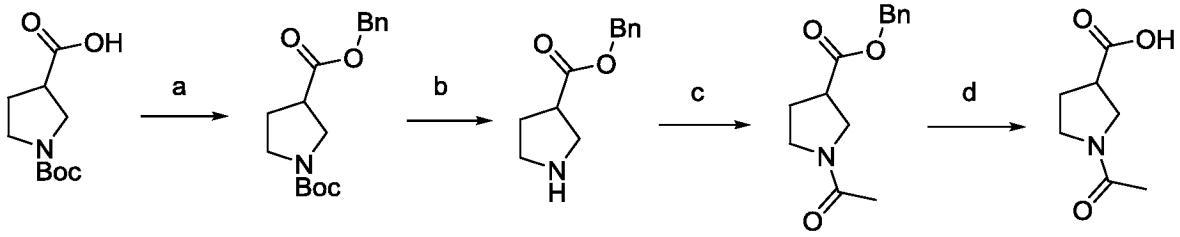
[0576] Стадия a:

[0577] В раствор метил 3-амино-2-(аминометил)пропаноат дигидрохлорида (0,50 г, 2,44 ммоль) и Et_3N (0,74 г, 7,31 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Boc_2O (1,17 г, 5,36 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]пропаноата в виде желтого масла (1,00 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{28}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 333, эксперимент: 333; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,73 (с, 3H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,23 (дт, J = 13,6, 5,7 Гц, 2H), 2,80-2,64 (м, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,46 (с, 9H).

[0578] Стадия b:

[0579] В раствор метил 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]пропаноата (1,00 г, 3,00 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (0,25 г, 6,01 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]пропаноата в виде почти белого твердого вещества (1,00 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{26}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 319, эксперимент: 319.

Пример 62. Промежуточное соединение 62 (1-ацетилпирролидин-3-карбоновая кислота)



[0580] Стадия a:

[0581] В смесь 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,20 г, 19,51 ммоль) и K_2CO_3 (5,40 г, 39,07 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли (бромметил)бензол (5,00 г, 29,23 моль). Полученную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили 3-бензил 1-*трет*-бутил пирролидин-1,3-дикарбоксилат в виде светло-желтого масла (2,77 г, 47%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}NO_4$ [M + Na]$^+$: 328, эксперимент: 328; ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 2,24-2,04 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

[0582] Стадия b:

[0583] В раствор 3-бензил 1-*трет*-бутил пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,77 г, 8,84 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением бензил пирролидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла (1,81 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}NO_2$ [M + H]$^+$: 206, эксперимент: 206.

[0584] Стадия c:

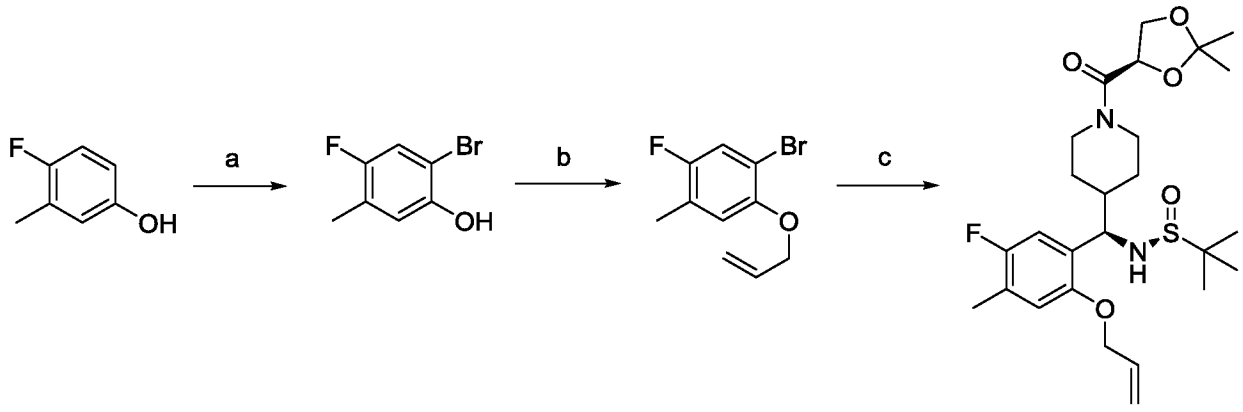
[0585] В раствор бензил пирролидин-3-карбоксилата (1,81 г, 8,82 ммоль) и Et_3N (2,70 г, 26,46 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли уксусный ангидрид (1,40 г, 13,23 ммоль). Полученную

смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате чего получили бензил 1-ацетилпирролидин-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,60 г, 71% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}NO_3$ $[M + H]^+$: 248, эксперимент: 248; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46-7,28 (м, 5H), 5,18 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 3,75 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,54-3,40 (м, 1H), 3,32-3,18 (м, 1H), 2,34-2,10 (м, 2H), 2,05 (д, *J* = 3,5 Гц, 3H).

[0586] Стадия d:

[0587] Смесь бензил 1-ацетилпирролидин-3-карбоксилата (1,60 г, 6,47 ммоль) и Pd/C (0,16 г, 1,50 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в среде водорода (1,5 атм). Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-ацетилпирролидин-3-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла (0,79 г, 62%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_{11}NO_3$ $[2M + Na]^+$: 337, эксперимент: 337; ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 3,73 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,64 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,61-3,35 (м, 2H), 3,27-3,06 (м, 1H), 2,31-2,10 (м, 2H), 2,06 (д, *J* = 5,2 Гц, 3H).

Пример 63. Промежуточное соединение 63 ((*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][5-фтор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0588] Стадия a:

[0589] В раствор 4-фтор-3-метилфенола (2,00 г, 15,86 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре добавляли Br_2 (3,04 г,

19,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре на воздухе. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органические слои объединили и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-бром-4-фтор-5-метилфенол, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,17 (д, *J* = 2,1 Гц, 3H).

[0590] Стадия b:

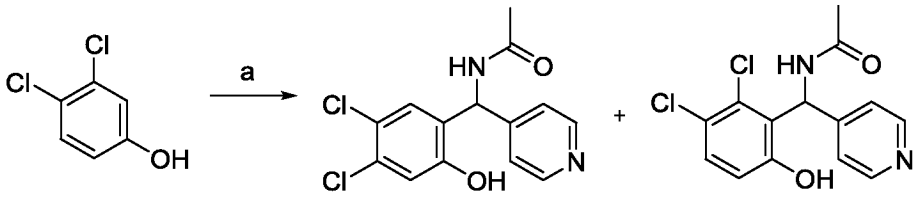
[0591] В раствор 2-бром-4-хлор-5-метилфенола (3,50 г, 17,07 ммоль) и K_2CO_3 (4,72 г, 34,14 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре по капле добавляли 3-бромпроп-1-ен (3,10 г, 25,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре на воздухе. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили 1-бром-5-фтор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде бесцветного масла (2,30 г, 55%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,15-6,01 (м, 1H), 5,48 (дкв, *J* = 17,3, 1,9 Гц, 1H), 5,28 (дкв, *J* = 10,6, 1,6 Гц, 1H), 4,62-4,54 (м, 2H), 2,24 (д, *J* = 2,1 Гц, 3H).

[0592] Стадия c:

[0593] В раствор 1-бром-5-фтор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,11 г, 0,435 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -78 °C по капле добавляли *n*-BuLi (0,17 мл, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78 °C в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре -78 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили NH_4Cl (1 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][5-фтор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде

бесцветного масла (40 мг, 27%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 511, эксперимент: 511.

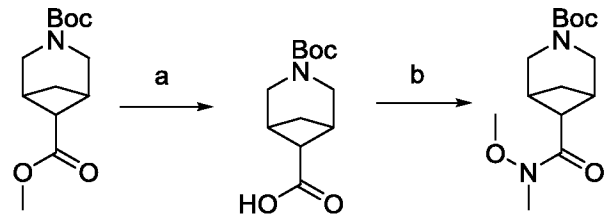
Пример 64. Промежуточное соединение 64 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид, *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид)



[0594] Стадия a:

[0595] Смесь 3,4-дихлорфенола (2,00 г, 12,27 ммоль), пиридин-4-карбальдегида (1,31 г, 12,27 ммоль) и ацетамида (0,87 г, 14,72 ммоль), $FeCl_3$ (0,30 г, 1,84 ммоль) перемешивали при температуре 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате чего получили неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате получили смесь *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида и *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида в виде светло-коричневого твердого вещества (0,12 г, 3%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), эксперимент: 311, 313 (3 : 2).

Пример 65. Промежуточное соединение 65 (*трет*-бутил 6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат)



[0596] Стадия a:

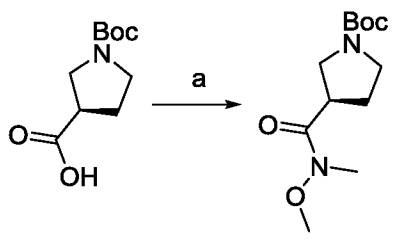
[0597] В раствор 3-*трет*-бутил 6-метил 3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3,6-дикарбоксилата (0,40 г, 1,57 ммоль) в MeOH (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор KOH (0,18 г, 3,13 моль) в воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь окисляли

до pH 3 лимонной кислотой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла (0,40 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{19}NO_4$ $[M + Na]^+$: 264, эксперимент: 264; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,92-3,79 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,56-2,43 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 11,9 Гц, 9H), 1,38-1,29 (м, 1H).

[0598] Стадия b:

[0599] В раствор 3-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,66 ммоль), HOBt (0,34 г, 2,49 ммоль) и ЭДКИ (0,48 г, 2,49 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (0,24 г, 2,49 ммоль) и Et_3N (0,50 г, 4,97 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционный раствор гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,36 г, 81% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{24}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 229, эксперимент: 229; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,04 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,78-2,66 (м, 1H), 2,09 (кв, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,34 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H).

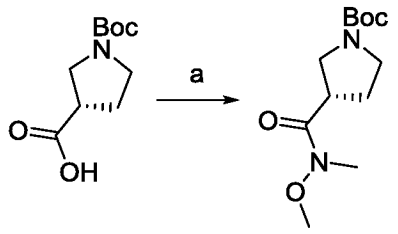
Пример 66. Промежуточное соединение 66 (*трет*-бутил (3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат)



[0600] Стадия a:

[0601] В раствор (3*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,50 г, 11,61 ммоль), HOBt (2,35 г, 17,39 ммоль) и ЭДКИ (3,34 г, 17,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (1,70 г, 17,42 ммоль) и Et_3N (2,35 г, 23,23 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (2,50 г, 67%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{22}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 203, эксперимент: 203; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,73 (с, 3H), 3,71-3,50 (м, 2H), 3,50-3,30 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,23-2,00 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Пример 67. Промежуточное соединение 67 (*трет*-бутил (3*S*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат)

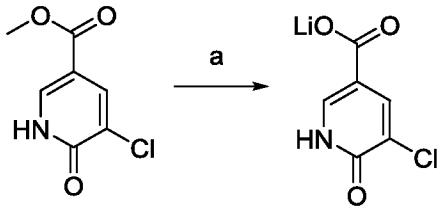


[0602] Стадия a:

[0603] В раствор (3*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,50 г, 11,61 ммоль), HOBt (2,35 г, 17,39 ммоль) и ЭДКИ (3,34 г, 17,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *N,O*-метокси(метил)амина гидрохлорид (1,70 г, 17,42 ммоль) и Et_3N (2,35 г, 23,23 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-

карбоксилат в виде бесцветного масла (2,50 г, 67%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{22}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 203, эксперимент 203; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,74 (с, 3H), 3,66 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,51-3,30 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,20-2,03 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

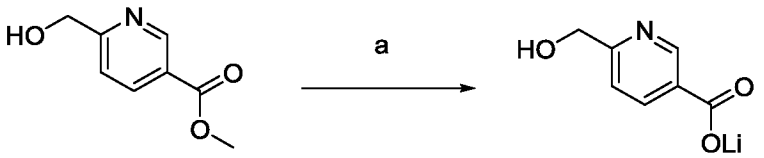
Пример 68. Промежуточное соединение 68 (литий 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат)



[0604] Стадия a:

[0605] В раствор метил 5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (0,20 г, 1,07 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (90 мг, 2,13 ммоль). Полученную смесь нагревали до 40 °C при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_4ClNO_3$ $[M + H]^+$: 174, 176 (3 : 1), эксперимент: 174, 176 (3 : 1).

Пример 69. Промежуточное соединение 69 (литий 6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилат)

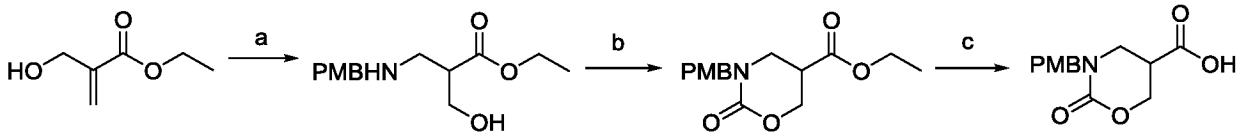


[0606] Стадия a:

[0607] В смесь метил 6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилата (0,20 г, 1,20 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,10 g, 2,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 40 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литий 6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилата (0,20 г, неочищенного), который использовали

на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_7NO_3$ $[M + H]^+$: 154, эксперимент: 154.

Пример 70. Промежуточное соединение 70 (3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,3-оксазинан-5-карбоновая кислота)



[0608] Стадия a:

[0609] В смесь этил 2-(гидроксиметил)проп-2-эноата (1,00 г, 7,68 ммоль) в MeOH (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,16 г, 8,46 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате чего получили этил 3-гидрокси-2-([[(4-метоксифенил)метил]амино]метил)пропаноат в виде светло-желтого масла (1,60 г, 78%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{21}NO_4$ $[M + H]^+$: 268, эксперимент 268; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 4,24-4,15 (м, 1H), 4,06-3,94 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 3,38-3,08 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 1H), 1,29 (тд, *J* = 7,2, 1,4 Гц, 3H).

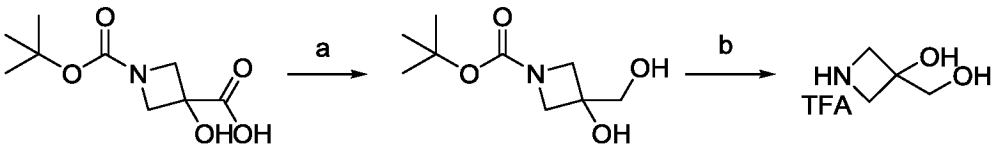
[0610] Стадия b:

[0611] В раствор этил 3-гидрокси-2-([[(4-метоксифенил)метил]амино]метил)пропаноата (0,70 г, 2,62 ммоль) в дихлорметане (80 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C частями добавляли карбонилдиимидазол (0,42 г, 2,62 ммоль). Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили этил 3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,3-оксазинан-5-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,60 г, 55%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}NO_5$ $[M + H]^+$: 294, эксперимент: 294; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 2H), 6,92-6,87 (м, 2H), 4,64-4,36 (м, 3H), 4,23-4,11 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 1,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0612] Стадия c:

[0613] В смесь этил 3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,3-оксазинан-5-карбоксилата (0,40 г, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 3,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-1,3-оксазинан-5-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{15}NO_5$ $[M + H]^+$: 266, эксперимент 266; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31-7,22 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 2H), 4,58-4,40 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,57-3,41 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H).

Пример 71. Промежуточное соединение 71 (3-(гидроксиметил)азетидин-3-ол трифторуксусная кислота)



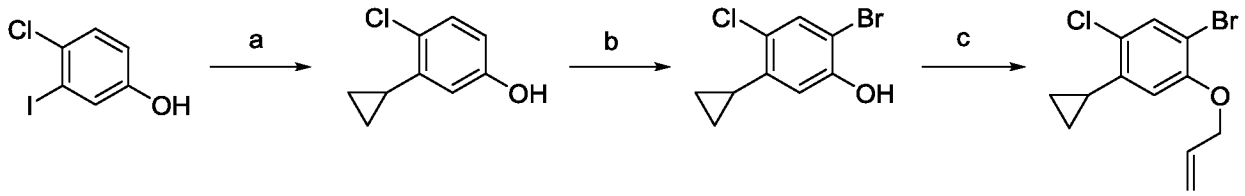
[0614] Стадия a:

[0615] В раствор 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (0,45 г, 2,09 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -10 °C по капле добавляли BH_3·в ТГФ (6 мл, 6,27 ммоль, 1 моль/л в ТГФ). Реакционный раствор нагревали до 0 °C при перемешивании в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили H_2O (20 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата в виде почти белого полутвердого вещества (0,45 г, неочищенного): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,35-4,22 (м, 2H), 4,17-3,97 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

[0616] Стадия b:

[0617] В раствор *трет*-бутил 3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (0,45 г, 2,24 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания при температуре 0° C добавляли ТФК (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(гидроксиметил)азетидин-3-ол трифторуксусной кислоты в виде бесцветного масла (0,35 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_4H_9NO_2$ $[M + H]^+$: 104, эксперимент: 104.

Пример 72. Промежуточное соединение 72 (1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



[0618] Стадия a:

[0619] В раствор 4-хлор-3-иодфенола (1,00 г, 3,90 ммоль) и циклопропилборной кислоты (0,67 г, 7,86 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли раствор Na_2CO_3 (1,20 г, 11,71 ммоль) в воде (5 мл) и Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0,30 г, 0,39 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и перемешивали в течение 24 ч при температуре 90 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили 4-хлор-3-циклопропилфенол в виде бесцветного масла (0,48 г, 72%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,13 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (дд, *J* = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 6,39 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,02-0.95 (м, 2H), 0,67-0,59 (м, 2H).

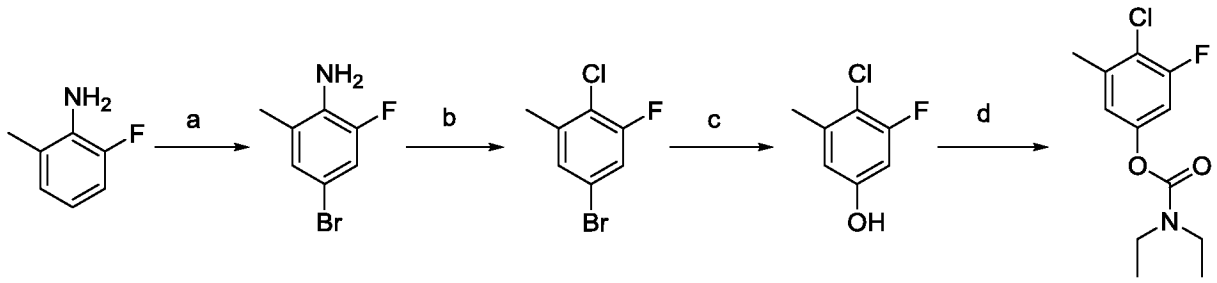
[0620] Стадия b:

[0621] В раствор 4-хлор-3-циклопропилфенол (1,00 г, 5,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (1,14 г, 7,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-бром-4-хлор-5-циклопропилфенола в виде бесцветного масла (0,94 г): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,70-0,61 (м, 2H).

[0622] Стадия c:

[0623] В раствор 2-бром-4-хлор-5-циклопропилфенола (0,94 г, 3,79 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) на воздухе при комнатной температуре по капле добавляли K_2CO_3 (1,00 г, 7,59 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (0,69 г, 5,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол в виде желтого масла (0,27 г, 25 %): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,12-6,01 (м, 1H), 5,55-5,42 (м, 1H), 5,33-5,26 (м, 1H), 4,61 (дт, *J* = 5,0, 1,7 Гц, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,77-0,68 (м, 2H).

Пример 73. Промежуточное соединение 73 ((4-хлор-3-фтор-5-метилфенил *N*,*N*-диэтилкарбамат)



[0624] Стадия a:

[0625] В раствор 2-фтор-6-метиланилина (50,00 г, 399,53 ммоль) в диметилформамиде (300 мл) при температуре 0 °C 5 частями добавляли НБС (71,11 г, 399,53 ммоль). Затем реакционную смесь оставили для нагревания до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь перелили в воду (3 л) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2-фтор-6-метиланилина в виде светло-желтого масла (90,00 г, неочищенного): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (дд, *J* = 10,1, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дт, *J* = 2,1, 1,1 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,18 (с, 3H).

[0626] Стадия b:

[0627] В суспензию 4-бром-2-фтор-6-метиланилина (80,00 г, 392,08 ммоль) в водном растворе HCl (12 *N*, 600 мл) при температуре 0 °C по капле добавляли раствор $NaNO_2$

(31,92 г, 462,65 ммоль) в H_2O (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч. В полученную смесь при температуре 0 °C 20 частями добавляли хлорид меди (116,83 г, 1180,15 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем при температуре 50 °C в течение 12 ч. Смесь нейтрализовали до pH 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Полученную смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (20/1), в результате чего получили 5-бром-2-хлор-1-фтор-3-метилбензол в виде светло-желтого масла (41,00 г, 47%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,21 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -111,76.

[0628] Стадия c:

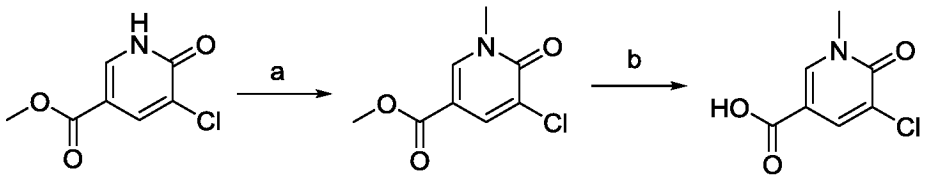
[0629] В раствор 5-бром-2-хлор-1-фтор-3-метилбензола (41,00 г, 183,47 ммоль) в ДМСО (320 мл) и H_2O (80 мл) в атмосфере азота добавляли *N*,*N*-бис(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)этандиамид (3,01 г, 9,17 ммоль), $LiOH \cdot H_2O$ (16,17 г, 385,29 ммоль) и N^1,N^2-бис(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)оксаламид (2,40 г, 9,17 ммоль). Суспензию дегазировали в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь окисляли водным раствором HCl (2 *N*, 200 мл), разбавляли водой (2 л) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 300 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили 4-хлор-3-фтор-5-метилфенол в виде бесцветного масла (30,00 г, 92%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для C_7H_6ClFO [M - H]$^-$: 159, 161 (3 : 1), эксперимент: 159, 161 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,60-6,50 (м, 2H), 5,00 (с, 1H), 2,36 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -112,60.

[0630] Стадия d:

[0631] В раствор 4-хлор-3-фтор-5-метилфенол (37,00 г, 230,43 ммоль), Et_3N (95,90 г, 949,57 ммоль) и ДМАП (56,30 г, 460,86 ммоль) в дихлорметане (500 мл) в атмосфере азота при температуре 0 °C в течение 15 мин по капле добавляли диэтилкарбамоил-хлорид (37,49 г, 276,51 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 12 ч в атмосфере азота. Полученный раствор разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 х 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 200 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 4-хлор-3-фтор-5-метилфенил *N*,*N*-диэтилкарбамат в виде бесцветного масла (40,00 г, 82%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}ClFNO_2$ $[M + H]^+$: 260, 262 (3 : 1), эксперимент: 260, 262 (3 : 1); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89-6,85 (м 2Н), 73,46-3,37 (м, 4Н), 2,40 (с, 3Н), 1,28-1,20 (м, 6Н).

Пример 74. Промежуточное соединение 74 (5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновая кислота)



[0632] Стадия a:

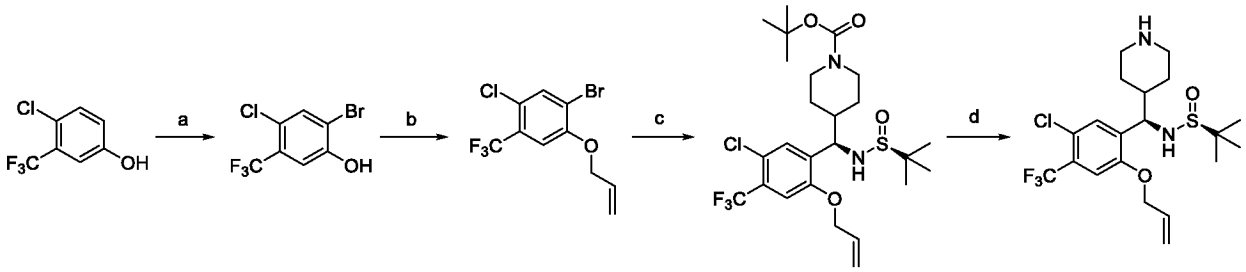
[0633] В смесь метил 5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 5,33 ммоль) и K_2CO_3 (2,21 г, 15,99 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли MeI (3,78 г, 26,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 х 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,98 г, 90%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_8H_8ClNO_3$ $[M + H]^+$: 202, 204 (3 : 1), эксперимент: 202, 204 (3 : 1); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 8,13 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н).

[0634] Стадия b:

[0635] В смесь метил 5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (0,50 г, 2,48 ммоль) в MeOH (3 мл, 74,09 ммоль) в процессе перемешивания на воздухе добавляли водный раствор NaOH (1 *N*, 3 мл) при температуре 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь окисляли до pH 6 водным раствором HCl (1 *N*, 0,5 мл). Осажденные твердые вещества собрали путем фильтрации и промывали MeOH (2 х 2 мл) с получением 5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-

3-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (0,45 г, 87%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_6ClNO_3$ $[M + H]^+$: 188, 190 (3 : 1), эксперимент: 188, 190 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,06 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H).

Пример 75. Промежуточное соединение 75 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-5-хлор-4-(трифторметил)фенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид)



[0636] Стадия a:

[0637] В раствор 4-хлор-3-(трифторметил)фенола (3,00 г, 15,26 ммоль) в дихлорметане (30 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли Br_2 (2,44 г, 15,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-4-хлор-5-(трифторметил)фенола в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_3BrClF_3O$ $[M - H]^+$: 273, 275 (2 : 3), эксперимент: 273, 275 (2 : 3).

[0638] Стадия b:

[0639] В смесь 2-бром-4-хлор-5-(трифторметил)фенола (неочищенного) и K_2CO_3 (4,01 г, 29,04 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли бромистый аллил (2,64 г, 21,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и

этилацетата (4/1), в результате чего получили 1-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил) бензол в виде светло-желтого масла (1,00 г, 22%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,15-6,00 (м, 1H), 5,59-5,34 (м, 2H), 4,67 (дт, J = 5,1, 1,7 Гц, 2H).

[0640] Стадия c:

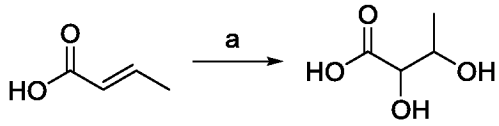
[0641] В раствор 1-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил)бензола (0,94 г, 2,97 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -90 °C по капле добавляли *n*-BuLi (1,19 мл, 2,97 ммоль, 2,5 моль/л в гексане). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при температуре -90 °C в атмосфере азота. В раствор в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -90 °C по капле добавляли *трет*-бутил 4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (0,94 г, 2,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -90 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (150 мл) температурой -90 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 75%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,00 г, 47%). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}ClF_3N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 553, 555 (3 : 1), эксперимент: 553, 555 (3 : 1).

[0642] Стадия d:

[0643] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,81 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в процессе перемешивания на воздухе при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (2,5 мл). Окончательно полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь окисляли до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-5-хлор-4-(трифторметил)фенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-

сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,94 г, 87%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}ClF_3N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 453, 455 (3 : 1), эксперимент: 453, 455 (3 : 1).

Пример 76. Промежуточное соединение 76 (2,3-дигидроксибутановая кислота)

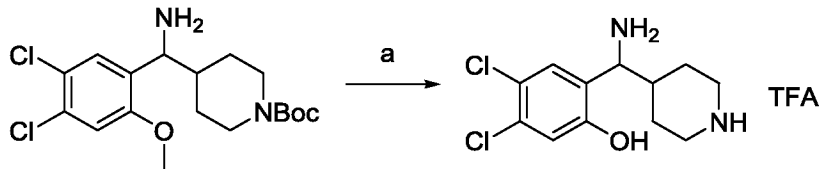


[0644] Стадия a:

[0645] В раствор бутеновой кислоты (5,00 г, 58,08 ммоль) и 3-хлорбензол-1-карбопероксовой кислоты (9,00 г, 52,27 ммоль) в хлороформе (60,00 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли H_2O (120 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Два слоя разделили, и хлороформовый слой экстрагировали H_2O (3 x 60 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) при перемешивании в течение 16 ч при температуре 50 °C. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3-дигидроксибутановой кислоты (1,00 г, 15%) в виде почти белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,82 (с, 1H), 3,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 1,30 (д, J = 5,1 Гц, 3H).

[0646] В примерах 77-254 описаны варианты синтеза типичных соединений, имеющих формулу I, описанных в настоящем документе.

Пример 77. Соединение 1 (2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



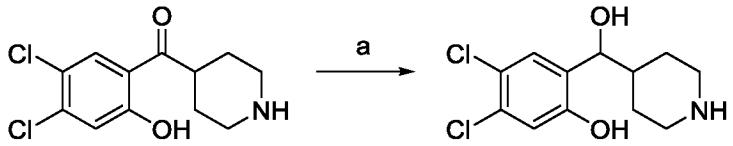
Соединение 1

[0647] Стадия a:

[0648] В раствор *трет*-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (0,64 г, 2,58 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2 ч в атмосфере аргона. Полученную смесь гасили водой (2 мл) температурой 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18

OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 1% B до 30% B в течение 15 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 12,10 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 1 (2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислоту) в виде пурпурного твердого вещества (22,5 мг, 34%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ [M + H]+: 275, 277 (3 : 2), эксперимент: 275, 277 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,22 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,48 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,33 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,06-2,83 (м, 2H), 2,49-2,30 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H), 1,67-1,36 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD3OD) δ -76,96.

Пример 78. Соединение 2 (4,5-дихлор-2-[гидрокси(пиперидин-4-ил)метил]фенол)

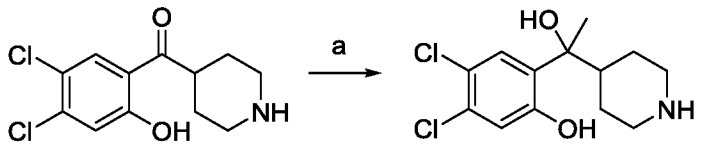


Соединение 2

[0649] Стадия a:

[0650] В раствор 4,5-дихлор-2-[(пиперидин-4-ил)карбонил]фенола (промежуточное соединение 2, пример 2) (0,20 г, 0,73 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -40 °C частями добавляли $NaBH_4$ (30 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре -40 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (4 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 50% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,30 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили Соединение 2 (4,5-дихлор-2-[гидрокси(пиперидин-4-ил)метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (22,9 мг, 12%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + H]+: 276, 278 (3 : 2), эксперимент: 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,35 (бр, 1H), 4,53 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,96-2,77 (м, 2H), 2,40-2,16 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 2H), 1,37-0,98 (м, 3H).

Пример 79. Соединение 3 (4,5-дихлор-2-[1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил]фенол)

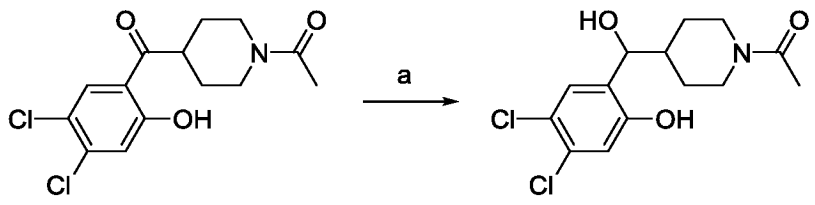


Соединение 3

[0651] Стадия a:

[0652] В раствор 4,5-дихлор-2-[(пиперидин-4-ил)карбонил]фенола (промежуточное соединение 2, пример 2) (70 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -20 °C по капле добавляли MeMgBr (1,3 мл, 1,30 ммоль, 1 М в ТГФ). После дополнительного перемешивания в течение 2 ч при -20 °C полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 , OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 50% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 8,69 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили Соединение 3 (4,5-дихлор-2-[1-гидрокси-1-пиперидин-4-ил)этил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 26%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,06 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 5H).

Пример 80. Соединение 4 (1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(hydroxy)метил)пиперидин-1-ил)этанон)



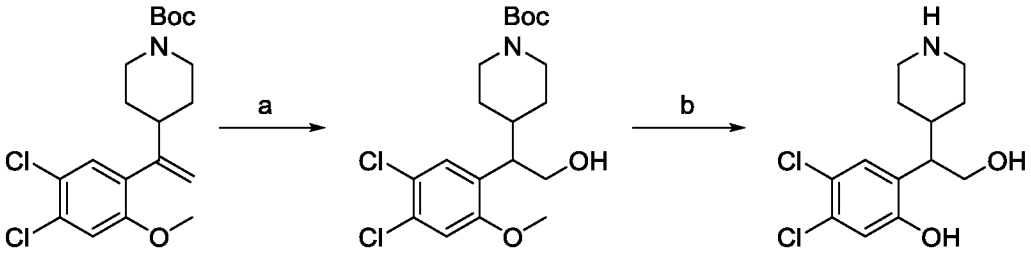
Соединение 4

[0653] Стадия a:

[0654] В раствор 1-(4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-ил)этанона (промежуточное соединение 1, пример 1) (0,20 г, 0,63 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре -40 °C добавляли $NaBH_4$

(26 мг, 0,69 ммоль). После дополнительного перемешивания в атмосфере азота в течение 2 ч при температуре -40 °C реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 60% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,33 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 4 (1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил) (гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)этанон) в виде почти белого твердого вещества (39,4 мг, 26%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ [M + H]$^+$: 318, 320 (3 : 2), эксперимент: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,45 (бр, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,60 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 2,94-2,73 (м, 1H), 2,42-2,20 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,79-1,61 (м, 1H), 1,51 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 1,40-0,98 (м, 3H).

Пример 81. Соединение 5 (4,5-дихлор-2-[2-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил]фенол)



Соединение 5

[0655] Стадия a:

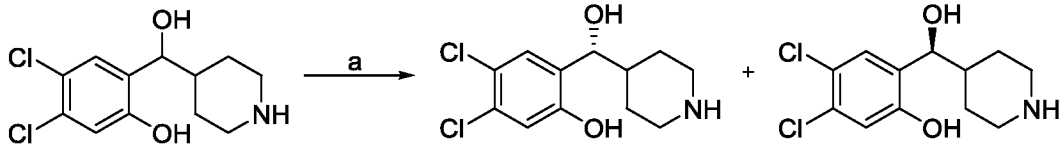
[0656] В раствор *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этенил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 17, пример 17) (2,00 г, 5,18 ммоль) в ТГФ (16 мл) при комнатной температуре по капле добавляли BH_3 (0,9 мл, 1 М в ТГФ). После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре при комнатной температуре добавляли NaOH (0,52 г, 12,94 ммоль) и H_2O_2 (1,5 мл, 30% в воде). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (100 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH (25/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (1,80 г, 86%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 404, 406 (3 : 2), эксперимент: 404, 406 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,08 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,85-3,70 (м, 4H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,12-2,96 (м, 1H), 2,89-2,55 (м, 2H), 2,01-1,76 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,41-1,20 (м, 2H), 1,07 -0,92 (м, 1H).

[0657] Стадия b:

[0658] В раствор *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил])пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,51 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,64 г, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 70% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 8,15 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 5 (4,5-дихлор-2-[2-гидрокси-1-пиперидин-4-ил)этил]фенол) в виде коричневого твердого вещества (50 мг, 29%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,90-3,70 (м, 2H), 3,30-3,00 (м, 2H), 2,90-2,58 (м, 3H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,55-1,12 (м, 3H).

Пример 82. Соединение 6 ((*S*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)фенол) и соединение 7 ((*R*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)фенол)



Соединение 2 Соединение 7 Соединение 6

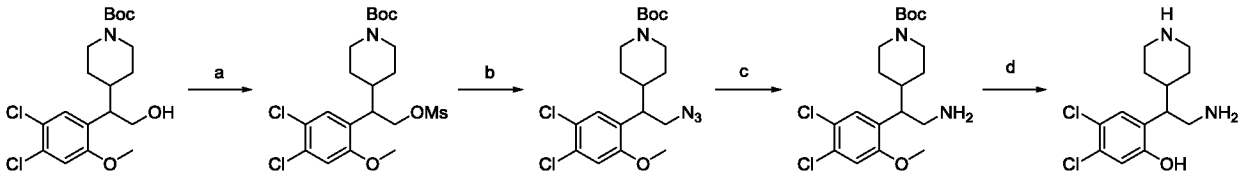
[0659] Стадия a:

[0660] 4,5-Дихлор-2-[гидрокси(пиперидин-4-ил)метил]фенол (соединение 2, пример 78) (70 мг) отделяли методом препаративной СФХ в следующих условиях: Колонка: Phenomenex Lux 5 мкм, Cellulose-4, набивка AXIA, 12 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2(70%), подвижная фаза B: MeOH (30%); расход: 40 мл/мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 5,25 мин; RT_2: 5,93 мин.

[0661] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 6 ((*S*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (15,3 мг, 22%) на 5,25 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 276, 278 (3 : 2), эксперимент: 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,66 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,67 (тд, *J* = 12,5, 2,9 Гц, 2H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,56-1,34 (м, 3H).

[0662] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 7 ((*R*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (8,1 мг, 12%) на 5,93 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 276, 278 (3 : 2), эксперимент: 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,66 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,67 (тд, *J* = 12,5, 2,9 Гц, 2H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,56-1,34 (м, 3H).

Пример 83. Соединение 8 (2-[2-амино-1-(пиперидин-4-ил)этил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 8

[0663] Стадия a:

[0664] В раствор трет-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-1-карбоксилата (стадия a, пример 81) (0,10 г, 0,25 ммоль) и Et_3N (50 мг, 0,50 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли метансульфонилхлорид (34 мг, 0,30 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного пропан-2-ил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(метансульфонилокси)этил]пиперидин-1-карбоксилата. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую

без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2NO_6S$ $[M + H]^+$: 482, 484 (3 : 2), эксперимент: 482, 484 (3 : 2).

[0665] Стадия b:

[0666] В раствор трет-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(метансульфонилокси)этил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в диметилформамиде (5 мл) добавляли азид натрия (32 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C при перемешивании в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали до четверти объема. Неочищенный *трет*-бутил 4-[2-азидо-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 429, 431 (3 : 2), эксперимент: 429, 431 (3 : 2).

[0667] Стадия c:

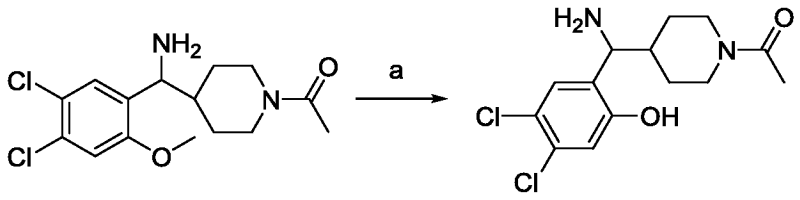
[0668] В раствор *трет*-бутил 4-[2-азидо-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре добавляли PPh_3 (0,23 г, 0,87 ммоль) и $NH_3 \cdot H_2O$ (1 мл, 28%-ный водный раствор). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (15/1) в результате чего получили *трет*-бутил 4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (80 мг, 34,06% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_28Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 2), эксперимент: 403, 405 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,37 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,96-3,81 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,17-3,12 (с, 2H), 2,96-2,78 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 2,73-2,56 (м, 2H), 1,81-1,70 (д, J = 11,5 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,26-1,20 (м, 1H), 1,08-0,79 (м, 2H).

[0669] Стадия d:

[0670] В раствор трет-бутил 4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,40 г, 1,59 ммоль). После перемешивания в

течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 м; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 75% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 8,40 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 8 (2-[2-амино-1-пиперидин-4-ил)этил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 43%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,33 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 3,61-3,35 (м, 3H), 3,20-2,81 (м, 4H), 2,23-2,00 (м, 2H), 1,62-1,20 (м, 3H).

Пример 84. Соединение 9 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон)



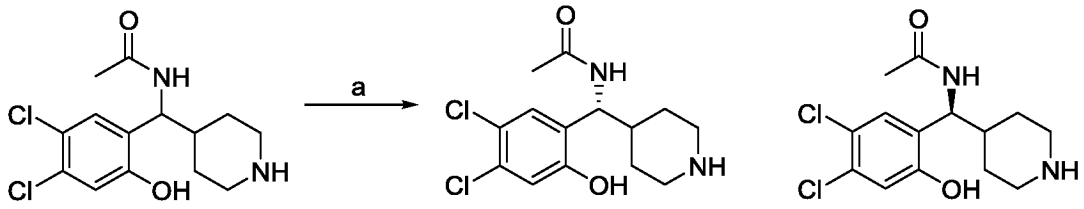
Соединение 9

[0671] Стадия a:

[0672] В раствор 1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (30 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (0,14 г, 0,54 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 1 ч реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 0 °C и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH4HCO3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 28% B до 43% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,88 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 9 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон) в виде почти белого твердого вещества (4,5 мг, 18%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]+: 317, 319 (3 : 2),

эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,60-4,40 (м, 1H), 4,07-3,82 (м, 2H), 3,15-2,92 (м, 1H), 2,61-2,39 (м, 1H), 2,09 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 1H), 1,25-1,04 (м, 2H).

Пример 85. Соединение 10 (*N*-[(*S*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид и соединение 17 (*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид)



Соединение 17 Соединение 10

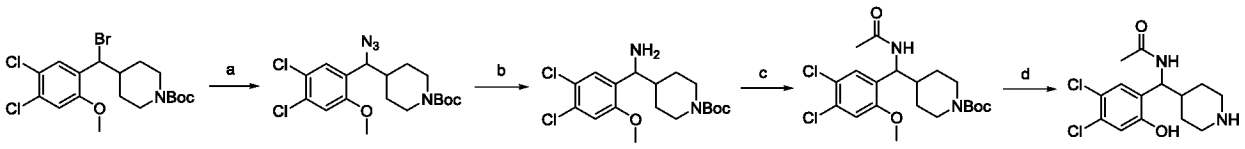
[0673] Стадия a:

[0674] *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид (47 мг, 0,15 ммоль) отделяли методом препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: Phenomenex Lux, Cellulose- 4Å, набивка AXIA, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2: 70%, подвижная фаза B: MeOH: 30%; расход: 40 мл/мин; детектор: УФ: 220 нм; время удерживания: RT_1: 5,25 мин; RT_2: 5,93 мин.

[0675] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 17 (*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (4,7 мг, 10%) на 5,25 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 3,19 (дд, *J* = 36,1, 12,3 Гц, 2H), 2,69 (дт, *J* = 23,9, 12,4 Гц, 2H), 2,06 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,94 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 1,46 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,42-1,24 (м, 2H).

[0676] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 10 (*N*-[(*S*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (4,8 мг, 10%) на 5,93 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 3,19 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,71-2,55 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,90 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 1,43 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,38-1,23 (м, 2H).

Пример 86. Соединение 11 (N-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид)



Соединение 11

[0677] Стадия a:

[0678] В раствор трет-бутил 4-(бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,21 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре добавляли NaN_3 (0,43 г, 6,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении до четверти объема, в результате чего получили неочищенный трет-бутил 4-(азидо(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2).

[0679] Стадия b:

[0680] В раствор трет-бутил 4-[азидо(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в тетрагидрофуране (8 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (3 мл, 38% в воде) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли PPh_3 (1,14 г, 4,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего в процессе перемешивания при температуре 50 °C в течение 3 ч добавляли раствор LiOH (0,10 г, 4,33 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 28%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05% ТФК), в результате чего получили трет-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,60 г, 70% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_3$ [M + H]+: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2).

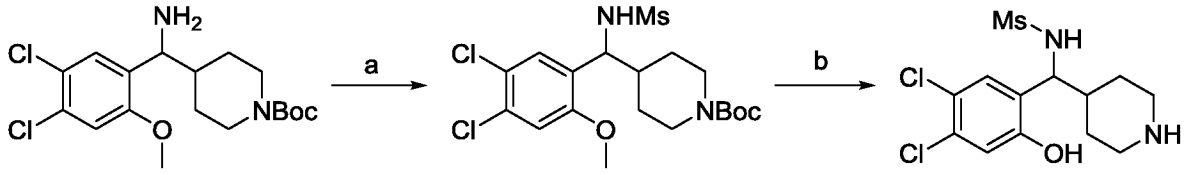
[0681] Стадия c:

[0682] В раствор трет-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,77 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ацетилацетат (87 мг, 0,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,16 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), эксперимент: 431, 433 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,04 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 36,3, 13,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,80-2,58 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,85 (дд, J = 51,0, 11,9 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,36-1,09 (м, 3H).

[0683] Стадия d:

[0684] В раствор трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,74 г, 2,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (1 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 90% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 8,71 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 11 (N-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (47,7 мг, 20% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2), эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,06 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,45 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,22-2,06 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,66-1,29 (м, 3H).

Пример 87. Соединение 12 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)метансульфонамид)



Соединение 12

[0685] Стадия a:

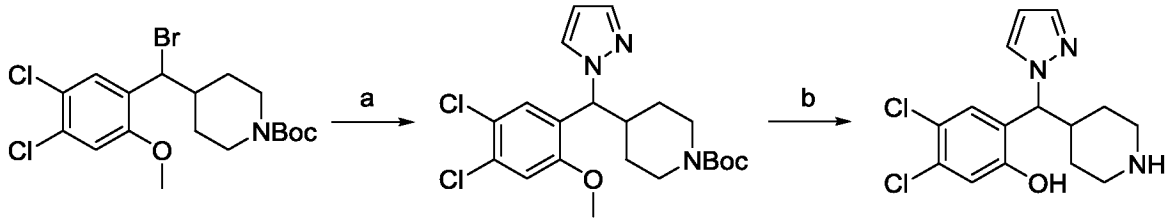
[0686] В раствор трет-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,77 ммоль) и Et_3N (0,16 г, 1,54 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли метансульфонилхлорид (0,11 g, 0,92 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 1,5 ч при комнатной температуре полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 467, 469 (3 : 2), эксперимент: 467, 469 (3 : 2).

[0687] Стадия b:

[0688] В раствор трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(метансульфонамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (0,51 г, 2,05 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в атмосфере азота в течение 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 85% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,84 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 12 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)метансульфонамид) в виде почти белого твердого

вещества (32,9 мг, 12% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 353, 357 (3 : 2), эксперимент: 353, 357 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24-3,06 (м, 2H), 2,78-2,60 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,47-1,25 (м, 3H).

Пример 88. Соединение 13 (4,5-дихлор-2-[пиперидин-4-ил(1H-пиразол-1-ил)метил]фенол)



Соединение 13

[0689] Стадия a:

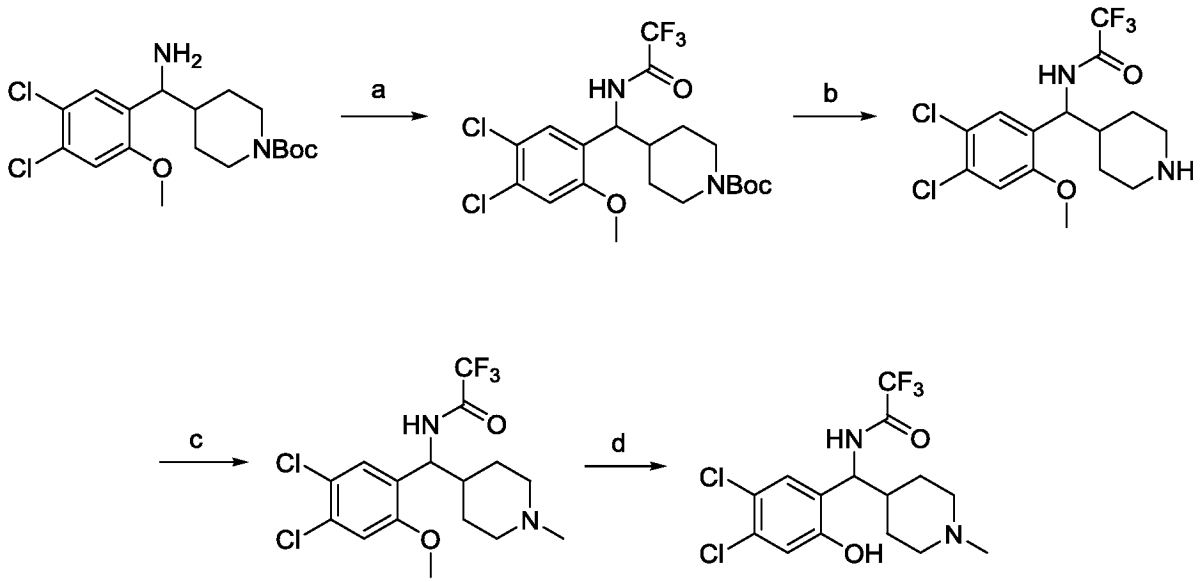
[0690] В смесь трет-бутил 4-[бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,44 ммоль) и K_2CO_3 (0,12 г, 0,88 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли 1H-пиразол (60 мг, 0,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(1H-пиразол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (40 мг, 21%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 440, 442 (3 : 2), эксперимент: 440, 442 (3 : 2).

[0691] Стадия b:

[0692] В раствор трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(1H-пиразол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,18 г, 0,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (1 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 80% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время

удерживания: 8,15 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 13 (4,5-дихлор-2-[пиперидин-4-ил(1H-пиразол-1-ил)метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (5,5 мг, 23%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2), эксперимент: 326, 328 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ 7,75 (дд, *J* = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,27 (т, *J* = 2,2 Гц, 1H), 5,45 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,40-1,17 (м, 4H).

Пример 89. Соединение 14 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид)



Соединение 14

[0693] Стадия a:

[0694] В раствор трет-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,77 ммоль) и Et_3N (0,16 г, 1,54 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C добавляли ТФК (0,19 г, 0,92 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре реакционный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 485, 487 (3 : 2), эксперимент: 485, 487 (3 : 2).

[0695] Стадия b:

[0696] В раствор трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C добавляли ТФК (2 мл). Реакционный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (0,35 г в виде соли ТФК) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$ [M + H]$^+$: 385, 387 (3 : 2), эксперимент: 385, 387 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,04 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,11 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,98 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,66-2,42 (м, 2H), 2,06-1,86 (м, 2H), 1,38-1,11 (м, 3H).

[0697] Стадия c:

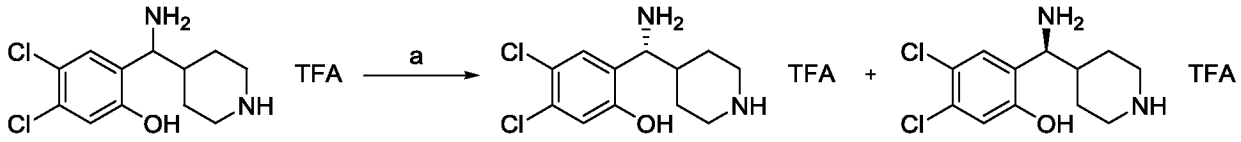
[0698] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,35 г, 0,91 ммоль) и формальдегида (33 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при температуре 0 °C частями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,58 г, 2,73 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (6/1), в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого масла (0,22 г, 70% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ [M + H]$^+$: 399, 401 (3 : 2), эксперимент: 399, 401 (3 : 2).

[0699] Стадия d:

[0700] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,22 г, 0,55 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (0,83 г, 3,31 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 22%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили

соединение 14 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид) в виде почти белого твердого вещества (0,14 г, 65%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2), эксперимент: 385, 387 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,98 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 2,98 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 2,89 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,18-1,84 (м, 4H), 1,51-1,23 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,04.

Пример 90. Соединение 15 ((*S*)-2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) и соединение 16 ((*R*)-2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 16 Соединение 15

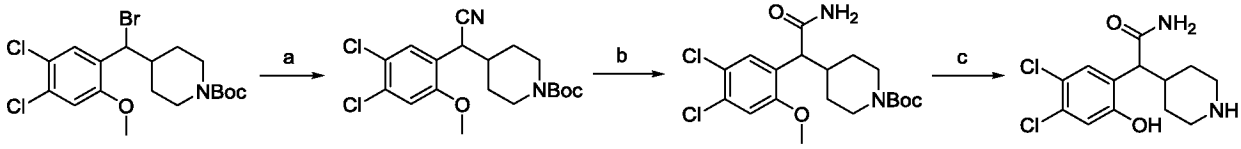
[0701] Стадия a:

[0702] 2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту (0,30 г) очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,2 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: 20% B в течение 13 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 8,568 мин, RT_2: 10,754 мин.

[0703] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 16 ((*R*)-2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (51 мг, 17%) на 8,568 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 275, 275 (3 : 2), эксперимент: 275, 275 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,93 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,34 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,23 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,91-2,69 (м, 2H), 2,20-1,89 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 1H), 1,51-1,25 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,92.

[0704] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 15 ((*S*)-2-(амино(пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого твердого вещества (37,2 мг, 12%) на 10,754 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 275, 275 (3 : 2), эксперимент: 275, 275 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,88 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,21 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 2,80-2,56 (м, 2H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 1H), 1,40-1,19 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,92.

Пример 91. Соединение 18 (2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид)



Соединение 18

[0705] Стадия a:

[0706] В раствор трет-бутил 4-[бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,44 ммоль) в ДМСО (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли KCN (0,14 g, 2,21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 40 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $FeSO_4$ (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (9/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[циано(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (60 мг, 34%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H - 15]^+$: 399, 401 (3 : 2), эксперимент: 399, 401 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,20-3,99 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,80-2,56 (м, 2H), 1,77 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,32-1,16 (м, 3H).

[0707] Стадия b:

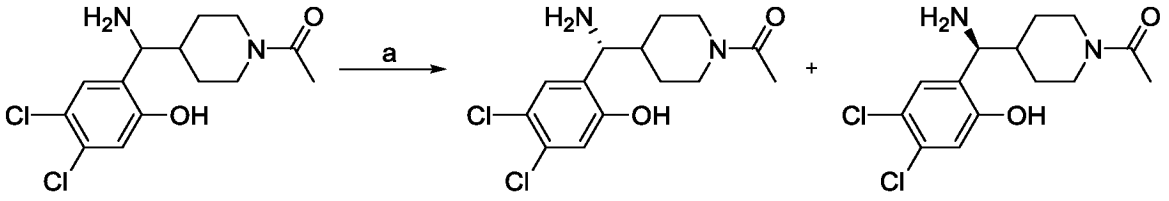
[0708] В смесь *трет*-бутил 4-[циано(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,15 ммоль) и KOH (84 мг, 1,50 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли H_2O_2 (51,1 мг, 1,50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[карбамоил(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (40 мг, 64%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 417, 419 (3 : 2), эксперимент: 417, 419 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,62 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,08-

3,99 (м, 2H), 3,92 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,87-2,54 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,81 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,3-1,15 (м, 3H).

[0709] Стадия с:

[0710] В раствор *трет*-бутил 4-[карбамоил(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,14 г, 0,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили водой (1 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 35% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,68 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 18 (2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (14,7 мг, 48%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2), эксперимент: 303, 305 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,59 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,24-2,99 (м, 2H), 2,82-2,55 (м, 2H), 2,18 (т, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,91 (т, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,46-1,04 (м, 3H).

Пример 92. Соединение 19 ((*S*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон) и соединение 20 ((*R*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон)



Соединение 20 Соединение 19

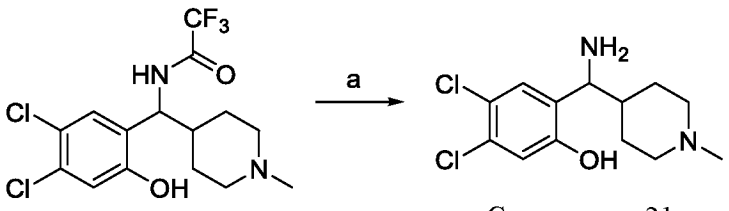
[0711] Стадия а:

[0712] 1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенол)метил)пиперидин-1-ил)этанон (соединение 9, пример 84) (0,23 г) очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: Hex, подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: 20% B в течение 19 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 12,36 мин, RT_2: 15,05 мин.

[0713] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 20 ((*R*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон) в виде почти белого твердого вещества (60,2 мг, 27%) на 12,36 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2), эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,55 (дд, *J* = 28,9, 13,2 Гц, 1H), 4,04-03,79 (м, 2H), 3,18-2,93 (м, 1H), 2,66-2,44 (м, 1H), 2,08 (*J* = 7,0 Гц, 3H) 5H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 1H), 1,30-1,10 (м, 2H).

[0714] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 19 ((*S*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)этанон) в виде почти белого твердого вещества (70,8 мг, 30%) на 15,05 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2), эксперимент: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,55 (дд, *J* = 28,6, 13,0 Гц, 1H), 4,07-3,82 (м, 2H), 3,15-2,92 (м, 1H), 2,63-2,44 (м, 1H), 2,06 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 1H), 1,30-1,10 (м, 2H).

Пример 93. Соединение 21 (2-(амино(1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол)



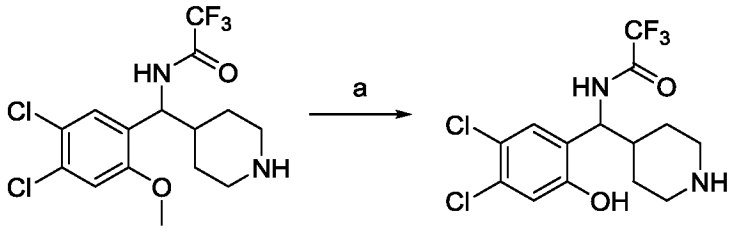
Соединение 21

[0715] Стадия a:

[0716] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (соединение14, пример 89) (0,12 г, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли раствор NaOH (62 мг, 1,56 ммоль) в воде (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 17% B до 52% B в течение 9 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 8,58 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 21 (2-(амино(1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества

(19 мг, 21%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,87 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,01-2,77 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,09-1,86 (м, 3H), 1,84-1,67 (м, 1H), 1,47-1,25 (м, 3H).

Пример 94. Соединение 22 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид)

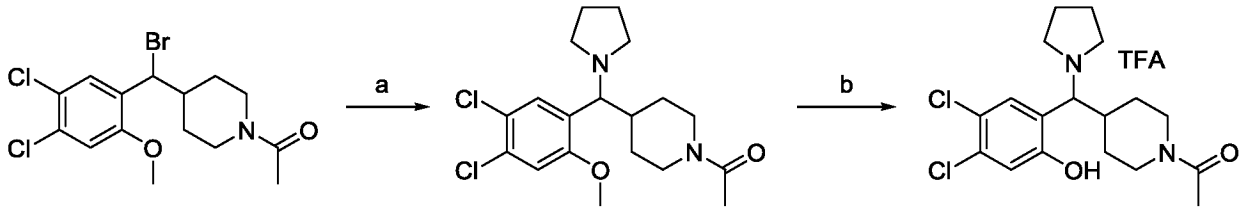


Соединение 22

[0717] Стадия a:

[0718] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (пример 89, стадия b) (80 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли трибромборан (0,42 г, 1,66 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 18% B до 55% B в течение 9 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 8,08 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 22 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 26%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{15}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 2), эксперимент: 371, 373 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,86 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,29-3,13 (м, 2H), 2,92-2,58 (м, 2H), 2,35-2,02 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,56-1,25 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

Пример 95. Соединение 23 (1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон трифторуксусная кислота)



Соединение 23

[0719] Стадия a:

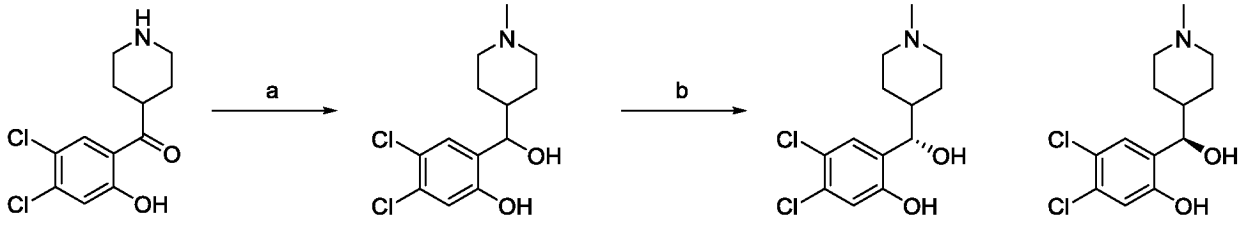
[0720] В раствор 1-[4-[бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,40 г, 1,01 ммоль) и пирролидина (0,72 г, 10,10 ммоль) в ДМСО (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Na_2CO_3 (0,32 г, 3,04 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH (20/1), в результате чего получили 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(пирролидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде почти белого твердого вещества (0,29 г, 74%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_2$ [M + H]+: 385, 387 (3 : 2), эксперимент: 385, 387 (3 : 2).

[0721] Стадия b:

[0722] Раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(пирролидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,27 г, 0,70 ммоль) в йодистом водороде (4 мл) перемешивали в течение 20 ч при температуре 100 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 50% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,12 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 23 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((пирролидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]этанон трифторуксусную

кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (19 мг, 7%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 2), эксперимент: 371, 373 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,65-4,49 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 4,26-3,71 (м, 2H), 3,52-3,34 (м, 2H), 3,25-2,95 (м, 2H), 2,73-2,51 (м, 2H), 2,29-1,86 (м, 9H), 1,29-0,92 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99.

Пример 96. Соединение 24 ((*R*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенол) и соединение 319 ((*S*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенол)



Соединение 319 Соединение 24

[0723] Стадия a:

[0724] В смесь 4,5-дихлор-2-[(пиперидин-4-ил)карбонил]фенола (промежуточное соединение 2, пример 2) (0,31 г, 1,12 моль), AcOH (74 мг, 1,24 моль) и HCHO (41 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре частями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,71 г, 3,37 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (30 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 16% B до 54% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,95 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 4,5-дихлор-2-[гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил]фенол в виде почти белого твердого вещества (70 мг, 21%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ 290, 292 (3 : 2) эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,72 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,11-1,93 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,71-1,55 (м, 1H), 1,55-1,37 (м, 3H).

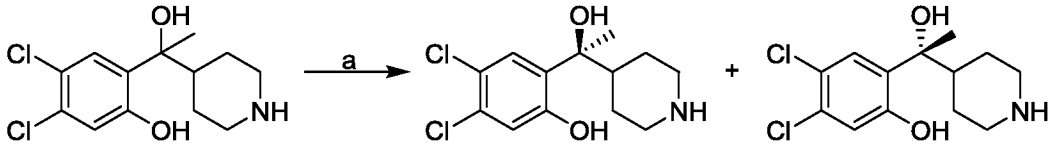
[0725] Стадия b:

[0726] 4,5-Дихлор-2-(гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенол (25 мг) очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 см, подвижная фаза A: гексан (0,1% диэтаноламин); подвижная фаза B: изопропиловый спирт; расход: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 5% B в течение 20 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 13,55 мин, RT_2: 16,98 мин; объем ввода: 0,3 мл.

[0727] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 24 ((*R*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (7,7 мг, 31%) на 16,98 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,72 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,93 (т, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 1H), 1,75-1,33 (м, 4H).

[0728] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 319 ((*S*)-4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (8,3 мг, 33%) на 16,98 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,72 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,93 (т, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 1H), 1,75-1,33 (м, 4H).

Пример 97. Соединение 25 (4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил)фенол изомер 1) и соединение 26 (4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил)фенол изомер 2)



Соединение 25 Соединение 26

[0729] Стадия a:

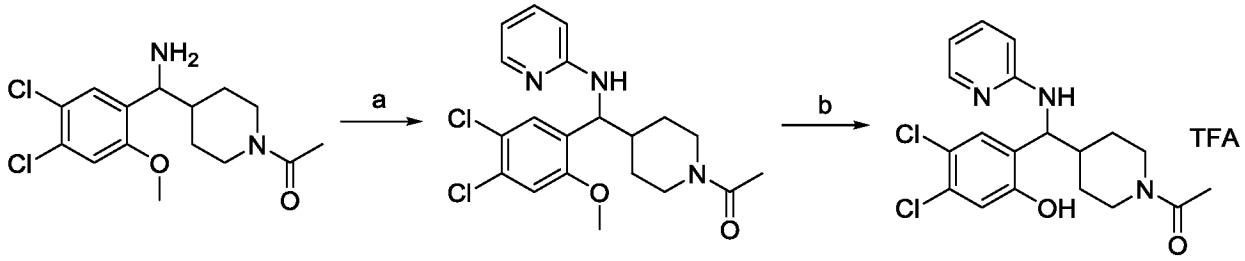
[0730] 4,5-Дихлор-2-(1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил)фенол (20 мг, 0,07 ммоль) отделяли методом препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, набивка AXIA, 2,12 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2(70%), подвижная фаза B: MeOH (2 ммоль NH_3 в MeOH) 30%; расход: 40 мл/мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 4,9 мин; RT_2: 5,8 мин.

[0731] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 25 (4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил)фенол изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (3,7 мг, 18%) на 4,9 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ [M +

1]$^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,06 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 5H).

[0732] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 26 (4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)этил)фенол изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (3,9 мг, 19%) на 5,8 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 290, 292 (3 : 2), эксперимент: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,06 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 5H).

Пример 98. Соединение 27 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенол)[(пиридин-2-ил)амино]метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 27

[0733] Стадия a:

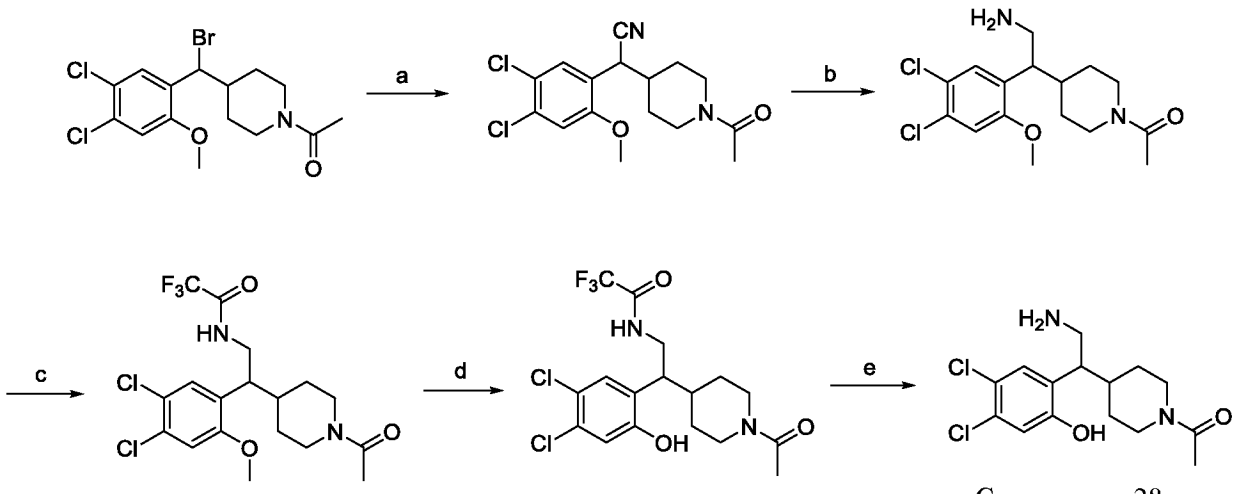
[0734] В смесь 1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,20 г, 0,60 ммоль) и 2-бромпиридина (0,14 г, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли XantPhos (35 мг, 0,06 ммоль), *t*-BuONa (0,17 г, 1,81 ммоль) и $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (63 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 80 °C в течение 2 ч. Смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (7/1), в результате чего получили *N*-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)[1-(проп-1-ен-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]пиридин-2-амин в виде желтого масла (56 мг, 18%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2).

[0735] Стадия b:

[0736] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]пиридин-2-амина (56,00 мг, 0,15 ммоль в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,23 г, 0,92 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили водой (1 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 38% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,38 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 27 ((1-[4-[(4,5- дихлор-2-гидроксифенил)[(пиридин-2-ил)амино]метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 16%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 394, 396 (3 : 2), эксперимент: 394, 396 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,99-7,92 (м, 1H), 7,90 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,78 (т, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,57 (дд, *J* = 31,7, 13,3 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J* = 30,2, 13,7 Гц, 1H), 3,12 (дт, *J* = 25,8, 13,4 Гц, 1H), 2,63 (дт, *J* = 24,5, 12,4 Гц, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,11 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,55-1,18 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

Пример 99. Соединение 28 (1-[4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-он)



Соединение 28

[0737] Стадия a:

[0738] В раствор 1-[4-[бром(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,50 г, 1,27 ммоль) в ДМСО (5 мл) при комнатной температуре добавляли KCN (0,25 г, 3,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C при перемешивании в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $FeSO_4$ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30

мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 х 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)ацетонитрил в виде почти белого твердого вещества (0,37 г, 86%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), эксперимент: 341, 343 (3 : 2); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,38 (дд, J = 35,2, 13,3 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,87-3,69 (м, 1H), 3,09-2,86 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,91-1,74 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,08-0,94 (м, 1H).

[0739] Стадия b:

[0740] В раствор 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)ацетонитрила (0,37 г, 1,09 ммоль) и $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 мл, 12,84 ммоль, 28%-ный раствор в воде) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли скелетный никелевый катализатор гидрирования (37 мг, 0,43 ммоль). После добавления реакционную смесь трижды дегазировали в среде водорода и перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре в среде водорода при давлении 1,5 атм. Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали MeOH (3 х 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH (15/1), в результате чего получили 1-[4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде зеленого масла (0,33 г, 87%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), эксперимент: 345, 347 (3 : 2); ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,47 (дд, J = 35,2 13,3 Гц, 1H), 3,98-3,75 (м,1H), 3,85 (с, 3H), 3,13-2,88 (м, 3H), 2,68-2,41 (м, 1H), 2,06 (д, J = 10,1 Гц, 3H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,43-0,85 (м, 4H).

[0741] Стадия c:

[0742] В раствор 1-[4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,16 г, 0,46 ммоль) и Et_3N (70 мг, 0,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (0,11 г, 0,51 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид в виде светло-желтого масла (0,17 г, неочищенного), которое

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 441, 443 (3 : 2), эксперимент: 441, 443 (3 : 2).

[0743] Стадия d:

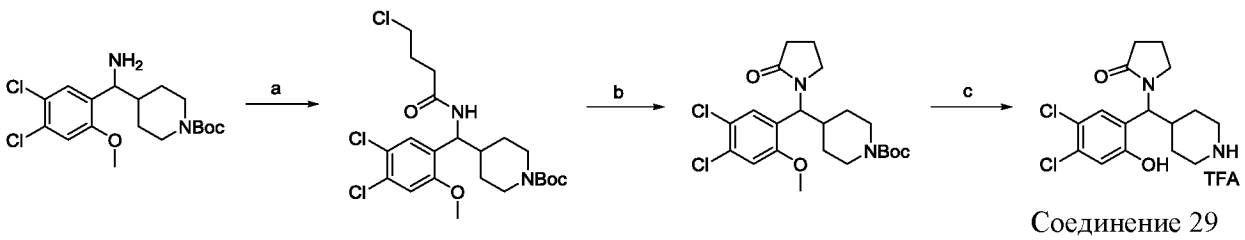
[0744] В раствор *N*-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-2,2,2-трифторацетамида (0,17 g, неочищенного) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли BBr_3 (1,00 г, 3,97 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/3), в результате чего получили N-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид в виде почти белого твердого вещества (0,14 г, 83%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 427, 429, эксперимент: 427, 429; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,49 (дд, *J* = 52,9, 13,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, *J* = 51,4, 13,9 Гц, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,64-3,50 (м, 1H), 3,23-2,96 (м, 2H), 2,71-2,52 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 2,10 (д, *J* = 15,8 Гц, 3H), 1,56-1,42 (м, 1H), 1,38-1,20 (м, 1H), 1,14-0,92 (м, 1H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,41.

[0745] Стадия e:

[0746] В раствор *N*-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]-2,2,2-трифторацетамида (0,14 г, 0,33 ммоль) в смеси MeOH и воды (5 мл/1 мл) при комнатной температуре добавляли KOH (37 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,22 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 28 (1-[4-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (43 мг, 40%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}C_{l2}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), эксперимент: 331, 333 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ

7,10 (с, 1H), 6,85 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,52 (дд, *J* = 51,7, 12,8 Гц, 1H), 3,93 (дд, *J* = 48,6, 13,8 Гц, 1H), 3,28-2,99 (м, 3H), 2,71-2,49 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,08 (д, *J* = 13,9 Гц, 3H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,45-0,90 (м, 3H).

Пример 100. Соединение 29 (1-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 29

[0747] Стадия a:

[0748] В раствор трет-бутил 4-[амино(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,64 ммоль) и Et_3N (97 мг, 0,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли 4-хлорбутаноилхлорид (0,10 g, 0,71 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (0,35 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{31}Cl_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), эксперимент: 493, 495 (3 : 2).

[0749] Стадия b:

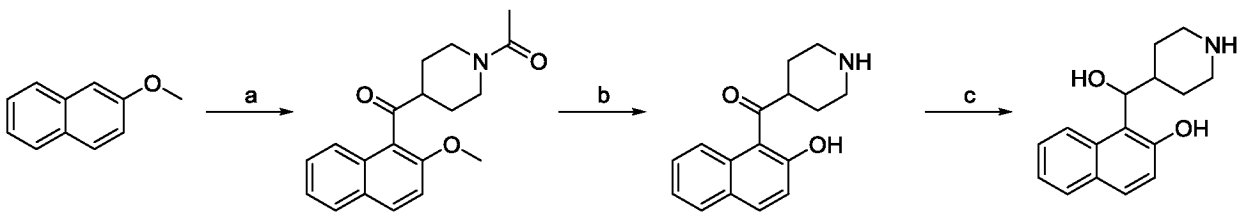
[0750] В раствор трет-бутил 4-((4-хлорбутанамидо)(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, неочищенного) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при температуре 0 °C частями добавляли NaH (0,14 г, 3,54 ммоль, 60%-ный раствор в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре 50 °C в течение 16 ч. Полученную смесь гасили водой (40 мл) температурой 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1), в результате чего получили трет-бутил 4-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого

вещества (0,25 g, 83%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 457, 459 (3 : 2), эксперимент: 457, 459 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,57 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,16 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,16-4,05 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,97-2,71 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,07-1,84 (м, 3H), 1,70-160 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,621,29 (м, 2H).

[0751] Стадия с:

[0752] В раствор трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(2-оксопирролидин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,55 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C по капле добавляли BBr_3 (1,10 г, 4,37 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 53% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,57 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 29 (1-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-2-он трифторуксусную кислоту) в виде пурпурного твердого вещества (75,2 мг, 40%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 2), эксперимент: 343, 345 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,17 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 3,59-3,43 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 3,13-2,93 (м, 2H), 2,78-2,60 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 2H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,70 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 1,62-1,47 (м, 1H), 1,44-1,29 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

Пример 101. Соединение 30 (1-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)нафталин-2-ол)



Соединение 30

[0753] Стадия а:

[0754] В раствор 2-метоксинафталина (0,38 г, 2,45 ммоль) и 1-ацетилпиперидин-4-карбонилхлорида (0,55 г, 2,94 ммоль) в ДХЭ (5 мл) в процессе перемешивания при

комнатной температуре добавляли $AlCl_3$ (0,96 г, 7,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 50 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата 1/1, в результате чего получили 1-[4-[(2-метоксинафталин-1-ил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого масла (0,40 г, 53%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{21}NO_3$ $[M + H]^+$ 312 эксперимент: 312; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7.25 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,61-4,52 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,95 (тд, J = 12,7, 2,9 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,82-1,55 (м, 2H).

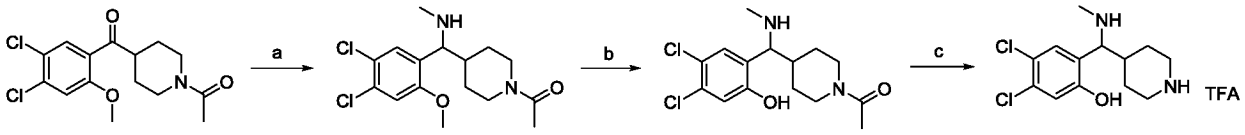
[0755] Стадия b:

[0756] Раствор 1-(4-(2-метокси-1-нафтоил)пиперидин-1-ил)этанона (0,15 г, 0,07 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 5 мл) перемешивали при температуре 100 ° в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, а затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3; подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 11% B до 50% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,52 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (2-гидроксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанон в виде почти белого твердого вещества (35 мг, 30%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{17}NO_2$ $[M + H]^+$: 256, эксперимент: 256; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83-7,73 (м, 2H), 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,22-3,10 (м, 3H), 2,75 (т, J = 12,3 Гц, 2H), 1,97 (д, J = 13,7 Гц, 2H), 1,76 (т, J = 12,9 Гц, 2H).

[0757] Стадия c:

[0758] В раствор (2-гидроксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (30 мг, 0,12 ммоль) в MeOH в процессе перемешивания в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (9 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл) комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3; подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 40% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,10 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 30 (1-(гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)нафталин-2-ол) в виде почти белого твердого вещества (7,5 мг, 25%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{19}NO_2$ $[M + H]^+$: 258, эксперимент: 258; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,46 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,18 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,07 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,21-1,98 (м, 2H), 1,69-1,51 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 1H).

Пример 102. Соединение 31 (4,5-дихлор-2-[(метиламино)(пиперидин-4-ил)метил]фенол трифторуксусная кислота)



Соединение 31

[0759] Стадия a:

[0760] В смесь 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (пример 4, стадия a) (0,25 г, 0,76 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли метанамина гидрохлорид (0,26 г, 3,79 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0,14 г, 2,27 ммоль). После перемешивания в течение 8 ч при температуре 60 °C в атмосфере азота реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили водой (5 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого

масла (0,20 г, 76%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), эксперимент: 345, 347 (3 : 2).

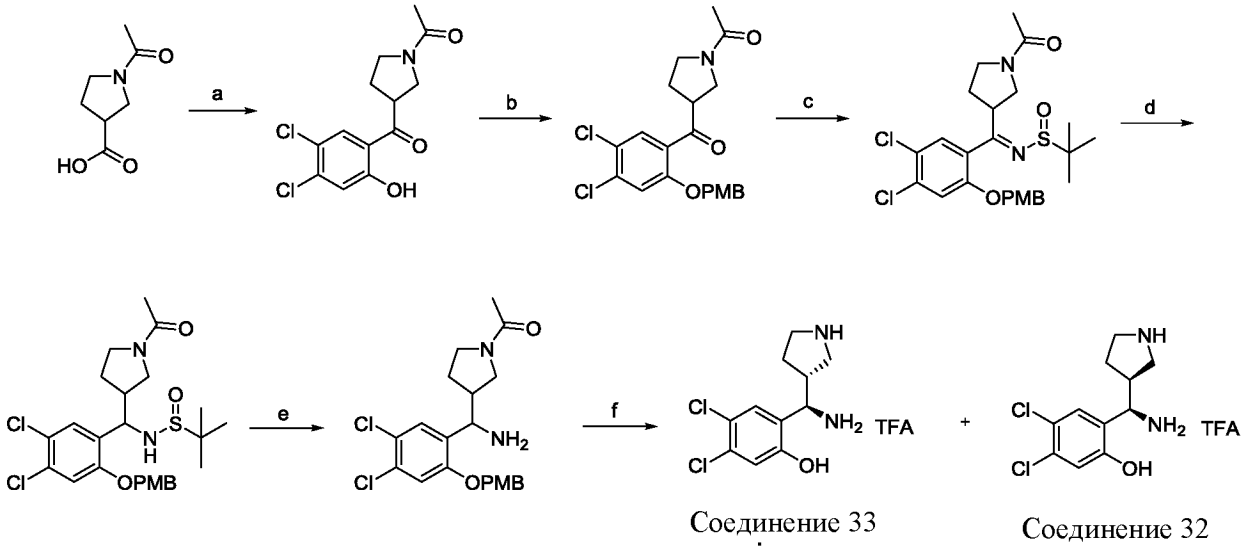
[0761] Стадия b:

[0762] В раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,20 г, 0,58 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C добавляли BBr_3 (0,72 г, 2,90 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (2 мл) комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный 1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}C_{l2}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), эксперимент: 331, 333 (3 : 2).

[0763] Стадия c:

[0764] Раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (0,18 г, 0,54 ммоль) в водном растворе HCl (6 N, 10 мл) перемешивали в течение 5 ч при температуре 120 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 11% B до 25% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,87 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 31 (4,5-дихлор-2-[(метиламино)(пиперидин-4-ил)метил]фенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 15%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,48 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,13-2,86 (м, 2H), 2. 59 (с, 3H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,24 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 1,76-1,33 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 103. Соединение 32 ((2-(амино(пирролидин-3-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 1) и соединение 33 ((2-(амино(пирролидин-3-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 2)



[0765] Стадия a:

[0766] В смесь 1-ацетилпирролидин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 62, пример 62) (0,49 г, 3,09 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли сульфуроилдихлорид (1,10 г, 9,28 ммоль). Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХЭ (6 мл), а затем в атмосфере азота при температуре -5 °C раствор по капле добавляли в смесь 1,2-дихлор-4-метоксибензола (0,34 г, 1,90 ммоль) и $AlCl_3$ (1,23 г, 9,26 ммоль) в ДХЭ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (25 мл) температурой -5 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1), в результате чего получили 1-[3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)карбонил]пирролидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого масла (0,49 г, 45%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{13}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2), эксперимент: 302, 304 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,42-4,17 (м, 1H), 3,93-3,70 (м, 2H), 3,70-3,48 (м, 2H), 2,49-2,21 (м, 2H), 2,10 (д, *J* = 8,9 Гц, 3H).

[0767] Стадия b:

[0768] Смесь 1-[3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)карбонил]пирролидин-1-ил]этан-1-она (0,48 г, 1,59 ммоль), K_2CO_3 (0,44 г, 3,18 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (0,27 г, 1,75 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) перемешивали при температуре 80 °C в атмосфере азота в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (20 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (12/1), в результате чего получили 1-[3-([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]карбонил)пирролидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого масла (0,49 г, 73%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 422, 424 (3 : 2), эксперимент: 422, 424 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 8,6, 2,0 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,95 (дт, J = 23,3, 6,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 3H), 3,26-3,17 (м, 1H), 2,14-1,93 (м, 4H).

[0769] Стадия c:

[0770] В раствор 1-[3-([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]карбонил)пирролидин-1-ил]этан-1-она (0,42 г, 0,99 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,60 г, 4,97 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,81 г, 7,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили N-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,81 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2).

[0771] Стадия d:

[0772] В смесь N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,81 г, 1,54

ммоль) в MeOH (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (0,12 г, 3,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили N-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,61 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 2), эксперимент: 527, 529 (3 : 2).

[0773] Стадия e:

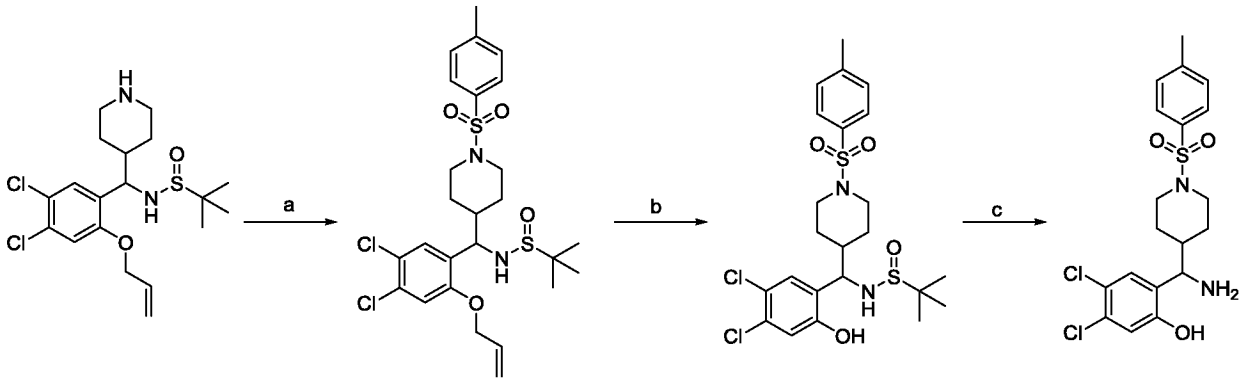
[0774] В смесь N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,61 г, 1,16 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (4 N, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (20/1), в результате чего получили 1-[3-[амино([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метил]пирролидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого масла (0,35 г, 58% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 423, 425 (3 : 2), эксперимент: 423, 425 (3 : 2).

[0775] Стадия f:

[0776] Раствор 1-[3-[амино([4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил])метил]пирролидин-1-ил]этан-1-она (90 мг, 0,21 ммоль) и HCl (6 N, 2 мл) перемешивали при температуре 80 °C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XSelect CSH Prep C18 OBD 19 х 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20% B до 35% B в течение 5,5 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 4,7 мин, RT_2: 5,00 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, в течение 4,70 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 33 (2-(амино(пирролидин-3-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 2) в виде светло-желтого твердого вещества (9 мг, 11%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ [M +

H]$^+$: 261, 263 (3 : 2), эксперимент: 261, 263 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,53 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,44 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 3,64-3,47 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,29-3,06 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,06-1,88 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,00. И фракции, содержащие целевой продукт, в течение 5,00 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 32 (2-(амино(пирролидин-3-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 1) в виде светло-желтого твердого вещества (12 мг, 15%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 261, 263 (3 : 2), эксперимент: 261, 263 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,49 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 3,76-3,57 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

Пример 104. Соединение 35 (2-(амино(1-тосилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол)



Соединение 35

[0777] Стадия a:

[0778] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,29 ммоль) и Et_3N (58 мг, 0,58 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (60 мг, 0,31 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота реакционный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4-метилбензол)сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде

желтого масла (50 мг, 26%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_4S_2$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), эксперимент: 573, 575 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,19-6,02 (м, 1H), 5,48-5,29 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,50 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,37-2,12 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,43-1,28 (м, 3H), 1,112 (с, 9H).

[0779] Стадия b:

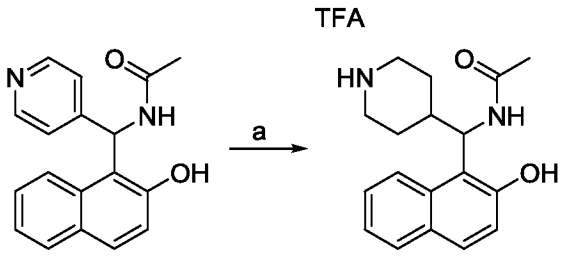
[0780] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4-метилбензол)сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,09 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (11 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-тосилпиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_4S_2$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2).

[0781] Стадия c:

[0782] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-тосилпиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 50% B до 88% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 35 (2-(амино(1-тосилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол) в виде желтого твердого вещества (12 мг, 35% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 429, 431 (3 : 2), эксперимент: 429, 431 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,95-

3,69 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,33-2,11 (м, 2H), 2,03-1,92 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,81-1,54 (м, 1H), 1,56-1,16 (м, 3H).

Пример 105. Соединение 36 (*N*-[(2-гидроксинафталин-1-ил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид трифторуксусная кислота)

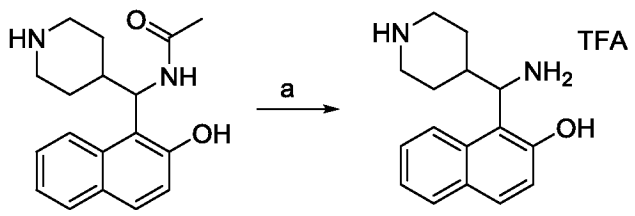


Соединение 36

[0783] Стадия a:

[0784] В раствор N-[(2-гидроксинафталин-1-ил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида (промежуточное соединение 7, пример 7) (0,10 г, 0,34 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре добавляли PtO_2 (7 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь трижды дегазировали водородом и перемешивали в атмосфере водорода (50 атм) при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 35% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,67 мин. Собранные фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 36 (*N*-[(2-гидроксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метил]ацетамид трифторуксусную кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (90 мг, 90%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{22}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 299, эксперимент: 299; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,85 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 3,55 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,27 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,07 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,73-2,60 (м, 1H), 2,35-2,22 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,49-1,32 (м, 2H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

Пример 106. Соединение 34 (1-(амино(пиперидин-4-ил)метил)нафталин-2-ол трифторуксусная кислота)



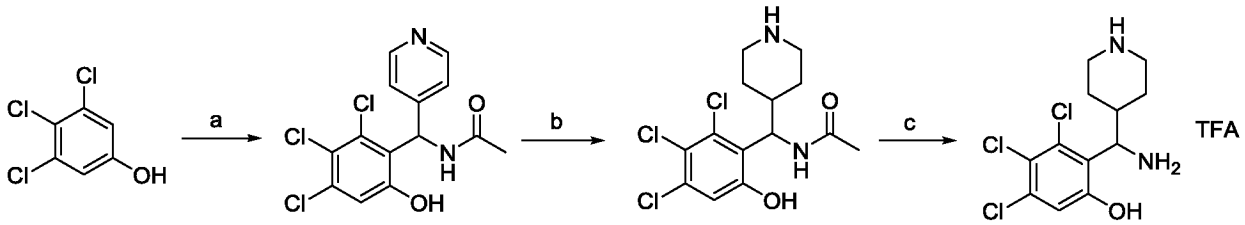
Соединение 36
Нейтральное основание

Соединение 34

[0785] Стадия a:

[0786] Раствор N-((2-гидроксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метил)ацетамида (нейтральное основание соединения 36, пример 105) (0,20 г, 0,67 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 5 мл) перемешивали при температуре 100 °C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 25% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,35 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали, в результате чего получили соединение 34 (1-(амино(пиперидин-4-ил)метил)нафталин-2-ол трифторуксусная кислота) в виде серого твердого вещества (2 мг, 1%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}N_2O$ $[M + H]^+$: 257, эксперимент: 257; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,93 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,63 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,05 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,65 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,31 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,14 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,94-2,75 (м, 2H), 2,41 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 1,87-1,68 (м, 1H), 1,56-1,39 (м, 2H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,97.

Пример 107. Соединение 37 (2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 37

[0787] Стадия a:

[0788] В смесь 3,4,5-трихлорфенола (пример 9, стадия a) (0,59 г, 2,99 ммоль), ацетамида (0,21 г, 3,59 ммоль) и пиперидин-4-карбальдегида (0,32 г, 2,99 ммоль) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $AlCl_3$ (0,06 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *N*-[пиридин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамид в виде светло-желтого масла (0,14 г, 12%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347, 349 (3 : 3 : 1), эксперимент: 345, 347, 349 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,79-8,70 (м, 2H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 2,17 (с, 3H).

[0789] Стадия b:

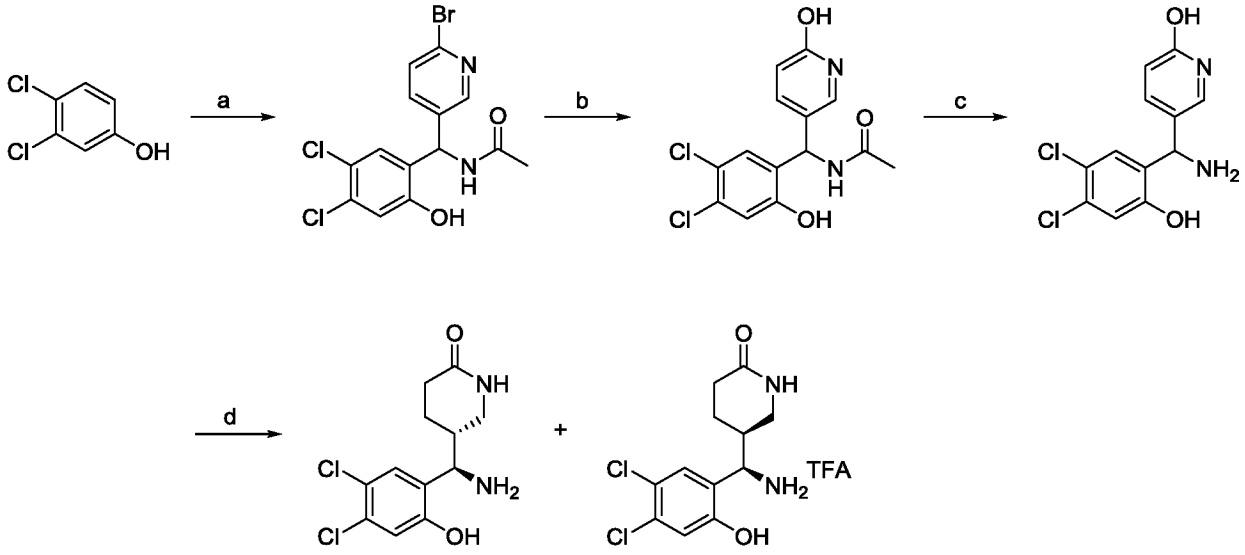
[0790] В раствор N-[пиридин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,10 г, 0,29 ммоль) в 20 мл смеси MeOH и AcOH (объемное соотношение – 1/1) при комнатной температуре добавляли PtO_2 (20 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 30 °C в атмосфере водорода (50 атм) в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и воде (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[пиперидин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамид в виде бесцветного масла (0,10 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1), эксперимент: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,04-6,87 (м, 1H), 5,51 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,52-3,38 (м, 2H), 3,06-2,78 (м, 2H), 2,54-2,03 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,61-1,42 (м, 3H).

[0791] Стадия c:

[0792] Раствор *N*-[пиперидин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,10 г, 0,29 ммоль) в концентрированной HCl (3 мл) перемешивали при температуре 100

°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,18 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 37 (2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (70 мг, 57% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), эксперимент: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (с, 1H), 4,69 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 3,55 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,05 (тд, *J* = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,26 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 1,77-1,62 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,06.

Пример 108. Соединение 38 (5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-2-он трифторуксусная кислота диастереоизомер 1) и соединение 39 (5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-2-он диастереоизомер 2)



Соединение 39 Соединение 38

[0793] Стадия a:

[0794] Смесь 3,4-дихлорфенола (2,00 г, 12,27 ммоль), 6-бромпиридин-3-карбальдегида (2,30 г, 12,27 ммоль), ацетамида (0,87 г, 14,72 ммоль) и $AlCl_3$ (0,245 г, 1,84 ммоль) перемешивали в атмосфере азота в при температуре 110 °C течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали

этилацетатом (5 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/3), в результате чего получили N-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамид в виде светло-желтого твердого вещества (1,21 г, 20%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{11}BrCl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), эксперимент: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,59 (с, 1Н), 8,47 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,24 (дд, J = 7,3, 2,6 Гц, 1Н), 7,69-7,57 (м, 1Н), 7,56-7,42 (м, 2Н), 6,90-6,80 (м, 2Н), 1,99 (с, 3Н).

[0795] Стадия b:

[0796] Смесь N-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,51 г, 1,32 ммоль), (*E*)-*N*-(фенилметилиден)гидроксиламина (0,21 г, 1,71 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,12 г, 0,13 ммоль), RockPhos (0,12 г, 0,26 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,94 г, 2,9 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь оставили охлаждаться до температуры окружающей среды, гасили водой (30 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и MeOH (10/1, 3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (10:1), в результате чего получили N-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенол)(6-гидроксипиридин-3-ил)метил]ацетамид в виде светло-желтого масла (0,26 г, 60%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 327, 329 (3 : 2), эксперимент: 327, 329 (3 : 2).

[0797] Стадия c:

[0798] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метил]ацетамида (65 мг) в водном растворе HCl (6 *N*, 2 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре 80 °С в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 68% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,07 мин. Объединенные фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 5-[амино(4,5-

дихлор-2-гидроксифенил)метил]-1,2-дигидропиридин-2-он в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 35%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 285, 287 (3 : 2), эксперимент: 285, 287 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (дд, *J* = 9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,54 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H).

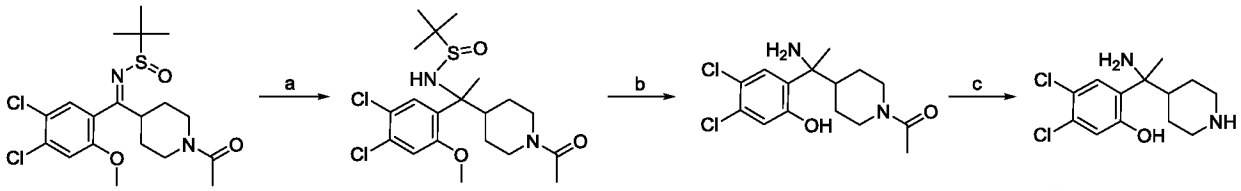
[0799] Стадия d:

[0800] Смесь 5-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-1,2-дигидропиридин-2-она (70 мг, 0,25 ммоль) и PtO_2 (7 мг, 0,03 ммоль) в водном растворе HCl (1 *N*, 0,1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали в течение 6,5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (50 атм). После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 40% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: RT_1: 5,33 мин, RT_2: 5,72 мин.

[0801] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 38 (5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-2-он трифторуксусная кислота диастереоизомер 1) на 5,33 мин в виде почти белого твердого вещества (4,5 мг, 6%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,28 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 3,03-2,85 (м, 2H), 2,74-2,58 (м, 1H), 2,55-2,35 (м, 2H), 2,19 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,85-1,65 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

[0802] Более медленно элюируемый энантиомер, содержащий примеси, который получали на 5,72 мин, повторно очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 60% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,92 мин. Объединенные фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 39 (5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-2-он диастереоизомер 2) в виде почти белого твердого вещества (2,8 мг, 3%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,02 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,17 (дд, *J* = 12,4, 10,2 Гц, 1H), 2,41-2,18 (м, 3H), 1,67-1,63 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 1H).

Пример 109. Соединение 40 (2-[1-амино-1-(пиперидин-4-ил)этил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 40

[0803] Стадия a:

[0804] В раствор CH_3Li (1,4 мл, 2,31 ммоль, 1,6 М в эфире) в толуоле (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере аргона при температуре -78 °C по капле добавляли раствор *N*-[(1*Z*)-(1-ацетилпиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-метокси фенил)метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,15 ммоль) и $AlMe_3$ (0,17 г, 2,31 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78 °C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) температурой -78 °C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (20/1), в результате чего получили N-[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,10 г, 19%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 449, 451 (3 : 2), эксперимент: 449, 451 (3 : 2).

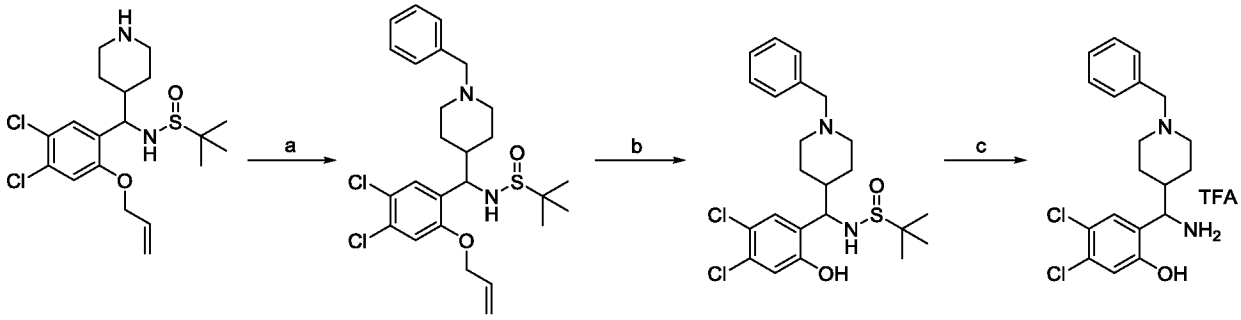
[0805] Стадия b:

[0806] В раствор *N*-[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,22 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли BBr_3 (0,33 г, 1,34 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 1-[4-[1-амино-1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-он в виде светло-желтого масла (0,10 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}C_{l2}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), эксперимент: 331, 333 (3 : 2).

[0807] Стадия c:

[0808] Раствор 1-[4-[1-амино-1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-ил]этан-1-он (0,10 г, 0,30 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 4 мл) перемешивали при температуре 100 ^{o} в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 50% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,65 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 40 (2-[1-амино-1-(пиперидин-4-ил)этил]-4,5-дихлорфенол) в виде светло-желтого твердого вещества (35 мг, 55% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 289, 291 (3 : 2), эксперимент: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,29-3,14 (м, 2H), 2,84-2.61 (м, 2H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H).

Пример 110. Соединение 41 (2-(амино(1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 41

[0809] Стадия a:

[0810] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,24 ммоль) и ДИПЭА (46 мг, 0,36 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли (бромметил)бензол (49 мг, 0,29 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (25/1), в результате чего получили *N*-[(1-бензилпиперидин-4-

ил)[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (31 мг, 26%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 509, 511 (3 : 2), эксперимент: 509, 511 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (с, 1H), 7,36-7,18 (м, 6H), 6,10-5,94 (м, 1H), 5,53-5,23 (м, 3H), 4,63 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,53-4,42 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,93-2,67 (м, 2H), 1,98-1,57 (м, 4H), 1,31-1,14 (м, 3H), 1,12 (с, 9H).

[0811] Стадия b:

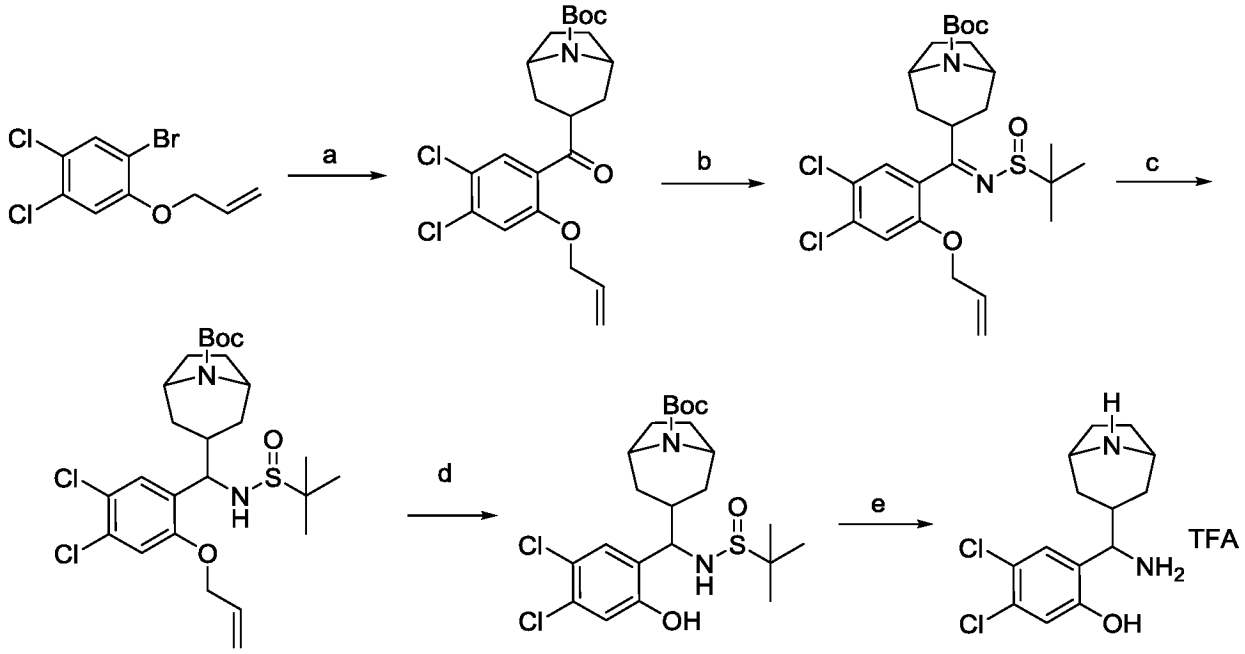
[0812] В смесь *N*-[(1-бензилпиперидин-4-ил)[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (31 мг, 0,06 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,006 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (4 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) комнатной температуры. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((1-бензилпиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 469, 471 (3 : 2), эксперимент: 469, 471 (3 : 2).

[0813] Стадия c:

[0814] В раствор *N*-((1-бензилпиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 60% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254 нм; время удерживания: 5,9 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 41 (2-(амино(1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (12,4 мг, 43% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 365, 367 (3 : 2), эксперимент: 365, 367 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,62-7,40 (м, 6H), 7,11 (с, 1H), 4,37-4,28 (м, 3H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,54-

3,44 (м, 1H), 3,17-2,91 (м, 2H), 2,55-2,38 (м, 1H), 2,32-2,15 (м, 1H), 1,83-1,44 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 111. Соединение 42 (2-[амино(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 42

[0815] Стадия a:

[0816] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (0,71 г, 2,51 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (1,68 мл, 3,36 ммоль, раствор 2 моль/л в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавляли *трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,50 г, 1,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-[[2-(бут-3-ен-1-ил)-4,5-дихлорфенил]карбонил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде светло-желтого

масла (0,32 г, 40%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2);

[0817] Стадия b:

[0818] В раствор трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]карбонил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,25 г, 0,57 ммоль) и *трет*-бутансульфинамида (83 г, 0,68 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,26 г, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, а фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,26 г, 76%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 565, 567 (3 : 2), эксперимент: 565, 567 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,41 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,12-5,99 (м, 1H), 5,43 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 10,6, 1,6 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,05-1,91 (м, 3H), 1,87-1,66 (м, 5H), 1,48 (с, 9H), 1,22 (с, 9H).

[0819] Стадия c:

[0820] В раствор трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,20 г, 0,37 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (28 мг, 0,74 ммоль). Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии

без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), эксперимент: 545, 547 (3 : 2).

[0821] Стадия d:

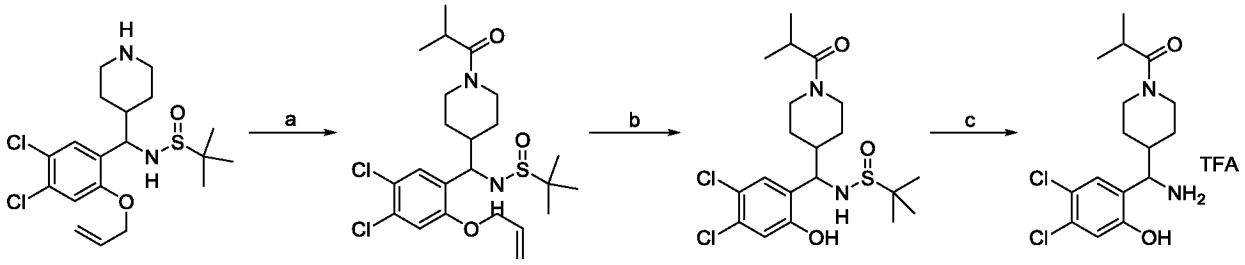
[0822] В раствор трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,20 г, 0,37 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (28 мг, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили трет-бутил 3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,13 г, 54% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 527, 529 (3 : 2), эксперимент: 527, 529 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ 7,40 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,30-4,00 (м, 3H), 2,42 (с, 1H), 1,97-1,80 (м, 4H), 1,80-1,54 (м, 2H), 1,52-1,43 (м, 10H), 1,27-1,19 (м, 10H).

[0823] Стадия e:

[0824] В раствор *трет*-бутил 3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,13 г, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем вышеуказанную смесь растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 60% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,40 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 42 (2-[амино(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде светло-розового твердого вещества (37,7 мг, 47%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет

для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 301, 303 (3 : 2), эксперимент: 301, 303 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,28-4,09 (м, 2H), 4,06-3,88 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 1H), 2,23-1,99 (м, 4H), 1,99-1,70 (м, 2H), 1,70-1,27 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,95.

Пример 112. Соединение 43 (1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-метилпропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 43

[0825] Стадия a:

[0826] В раствор HATU (0,27 г, 0,72 ммоль) и 2-метилпропановой кислоты (63 мг, 0,72 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,24 ммоль) и Et_3N (72 мг, 0,72 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метилпропаноил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (70 мг, 60%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 489, 491 (3 : 2), эксперимент: 489, 491 (3 : 2).

[0827] Стадия b:

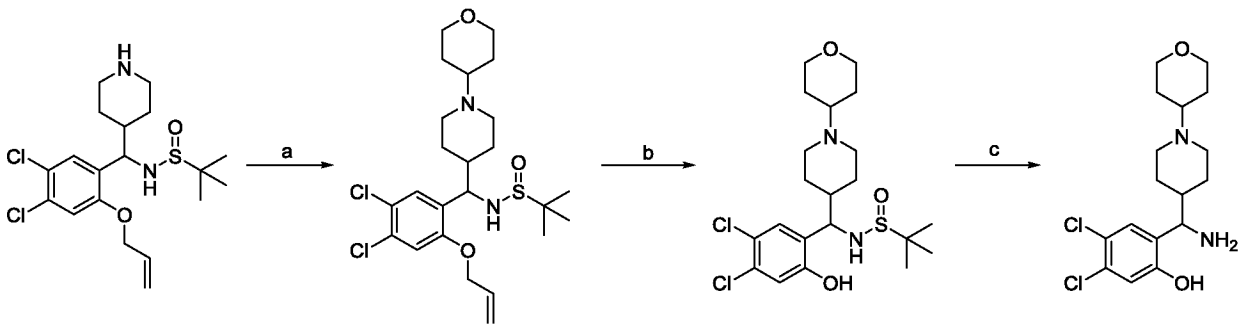
[0828] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (70 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (12 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную

смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 449, 451 (3 : 2), эксперимент: 449, 451 (3 : 2).

[0829] Стадия c:

[0830] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 23% B до 45% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,58 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 43 (1-[4-[амино[4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-метилпропан-1-он трифторуксусную кислоту) в виде розового твердого вещества (12,0 мг, 22% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), эксперимент: 345, 347 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,73-4,50 (м, 1H), 4,21-3,98 (м, 2H), 3,14-2,89 (м, 2H), 2,69-2,29 (м, 2H), 2,09-1,93 (м, 1H), 1,43-1,15 (м, 3H), 1,15-0,95 (кв, *J* = 6,6 Гц, 6H); ^{19}F-ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 113. Соединение 44 (2-(амино(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол)



Соединение 44

[0831] Стадия a:

[0832] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль), HOAc (29 мг, 0,48 ммоль) и дигидро-2*H*-пиран-4(3*H*)-она (96 мг, 0,95 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,30 г, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(оксан-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,20 г, 75%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 503, 505 (3 : 2), эксперимент: 503, 505 (3 : 2).

[0833] Стадия b:

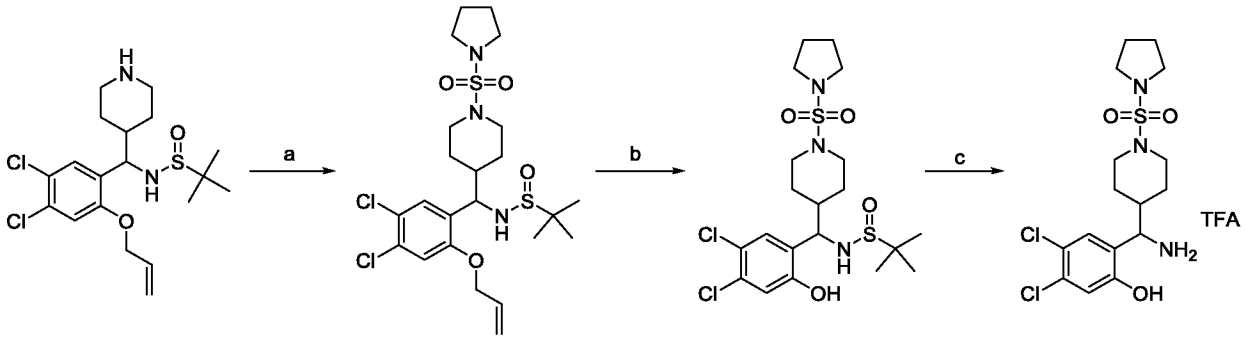
[0834] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(оксан-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 мг, 0,46 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 г, 0,09 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (35 мг, 0,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии

напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 463, 465 (3 : 2), эксперимент: 463, 465 (3 : 2).

[0835] Стадия c:

[0836] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 30% B до 40% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,28 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 44 (2-(амино(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (28 мг, 17% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2), эксперимент: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,99 (д, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,89 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 2H), 3,12 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 3,02 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 2,61-2,43 (м, 1H), 2,27-2,06 (м, 2H), 2,00 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,86-1,73 (м, 3H), 1,62-1,23 (м, 5H).

Пример 114. Соединение 45 (2-(амино(1-(пирролидин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 45

[0837] Стадия a:

[0838] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,28 г, 0,67 ммоль) и Et_3N (0,20 г, 2,00 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной

температуре частями добавляли пирролидин-1-сульфонилхлорид (0,34 г, 2,00 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры, экстрагировали дихлорметаном (3 х 20 мл), а затем высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-80%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(пирролидин-1-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,30 г, 73%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_4S_2$ $[M + H]^+$: 552, 554 (3 : 2), эксперимент: 552, 554 (3 : 2).

[0839] Стадия b:

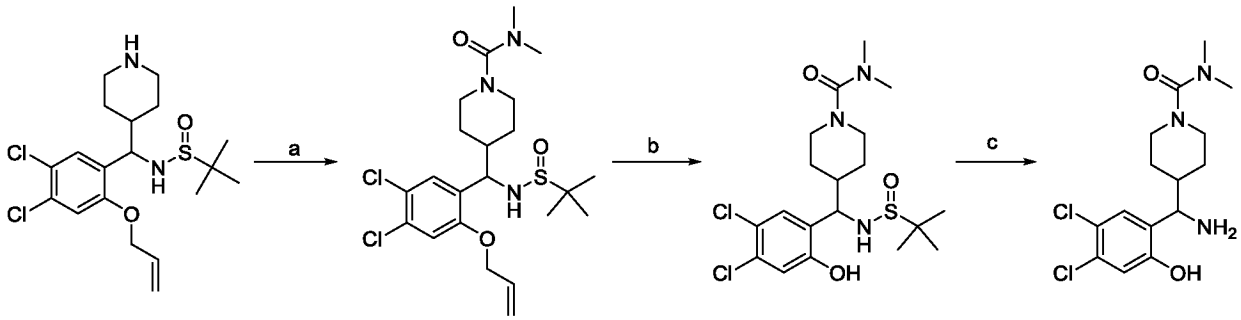
[0840] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(пирролидин-1-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,54 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (41 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(пирролидин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{31}Cl_2N_3O_4S_2$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), эксперимент: 512, 514 (3 : 2).

[0841] Стадия c:

[0842] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(пирролидин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм х 250 мм;

подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 21% В до 58% В в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,80 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 45 (2-(амино(1-(пирролидин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (30 мг, 18% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,81 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,35-3,24 (м, 4H), 2,85 (тд, *J* = 12,5, 2,6 Гц, 1H), 2,73 (тд, *J* = 12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,09-1,87 (м, 5H), 1,54-1,24 (м, 3H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,95.

Пример 115. Соединение 46 (4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамид)



Соединение 46

[0843] Стадия а:

[0844] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,17 г, 0,41 ммоль) и Et_3N (0,12 г, 1,22 ммоль) в дихлорметане (3 мл, 47,19 ммоль) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли *N*,*N*-диметилкарбамоилхлорид (0,13 г, 1,22 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде желтого

твердого вещества (80 мг, 36%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2), эксперимент: 490, 492 (3 : 2).

[0845] Стадия b:

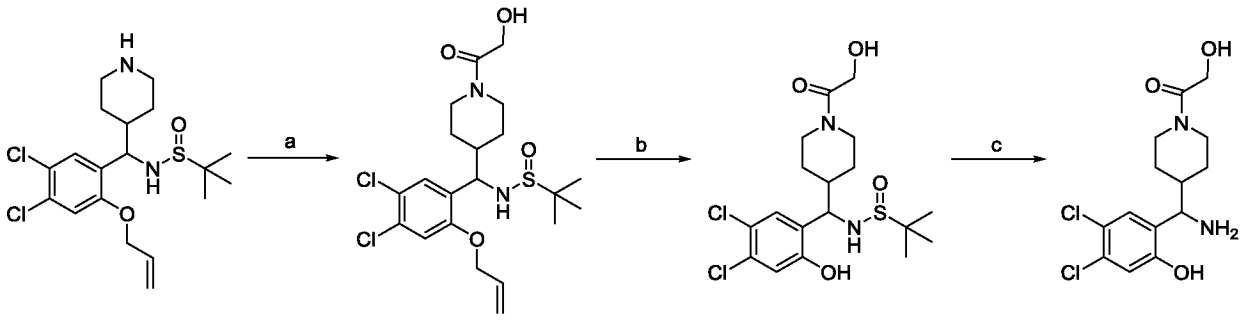
[0846] В раствор 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамида (80 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (38 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (25 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 450, 452 (3 : 2), эксперимент: 450, 452 (3 : 2).

[0847] Стадия c:

[0848] В раствор 4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм х 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 23% B до 70% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,12 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 46 (4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамид) в виде почти белого твердого вещества (18 мг, 37% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с,

1H), 6,85 (с, 1H), 3,89 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,68-3,59 (м, 1H), 2,84 (с, 6H), 2,83-2,63 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 2H), 1,49-1,18 (м, 3H).

Пример 116. Соединение 47 (1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-он)



Соединение 47

[0849] Стадия a:

[0850] В раствор HATU (0,27 г, 0,72 ммоль) и 2-гидроксиуксусной кислоты (54 мг, 0,72 ммоль) в диметилформамиде (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]- -2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,24 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) и Et_3N (72 мг, 0,72 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом мгновенного испарения обращенной фазы, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (60 мг, 53%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 477, 479 (3 : 2), эксперимент: 477, 479 (3 : 2).

[0851] Стадия b:

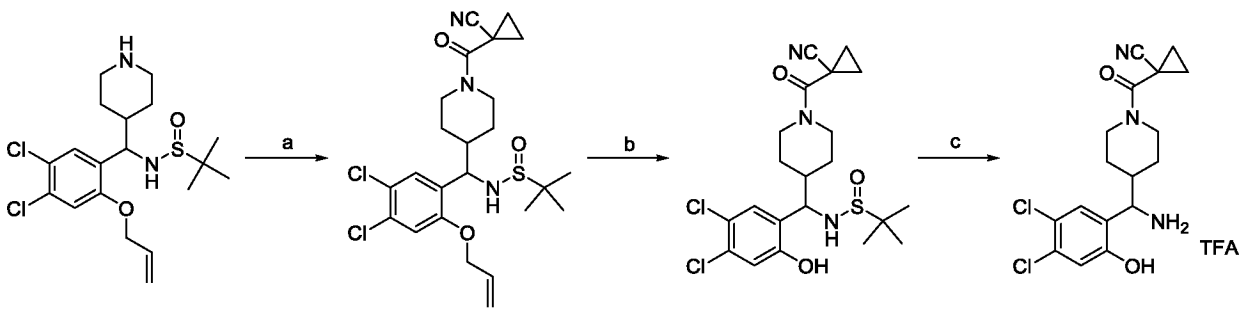
[0852] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,003 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Водный слой экстрагировали

этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), эксперимент: 437, 439 (3 : 2).

[0853] Стадия c:

[0854] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 23% B до 50% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,67 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 47 (1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-он) в виде желтого твердого вещества (20 мг, 13%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2), эксперимент: 333, 335 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,57 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,92 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,72 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц, 1H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,15-1,90 (м, 2H), 1,50-1,15 (м, 3H).

Пример 117. Соединение 48 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)циклопропанкарбонитрил трифторуксусная кислота)



Соединение 48

[0855] Стадия a:

[0856] В раствор HATU (0,42 г, 1,09 ммоль) и 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты (48 мг, 0,43 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (43 мг, 0,43 ммоль) и раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,21 ммоль) в диметилформамиде (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания дополнительно в течение 2 ч при комнатной температуре реакционный раствор гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 30%-70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-([1-[(1-цианоциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,10 г, 82%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), эксперимент: 512, 514 (3 : 2).

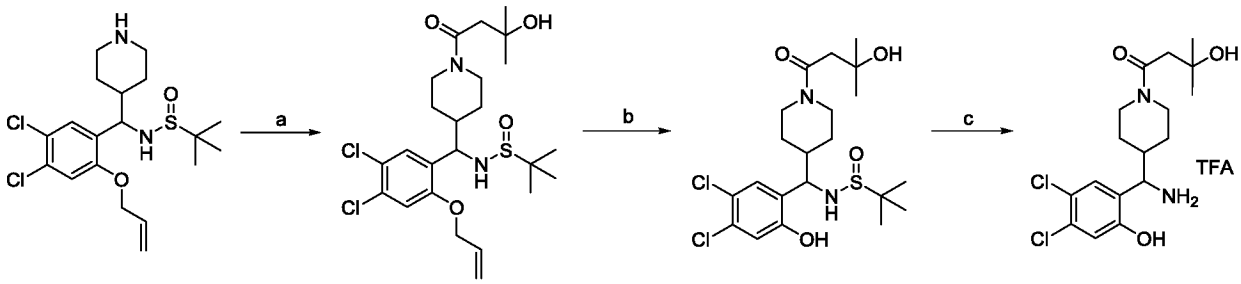
[0857] Стадия b:

[0858] В раствор *N*-([1-[(1-цианоциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (15 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-((1-(1-цианоциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 472, 474 (3 : 2), эксперимент: 472, 474 (3 : 2).

[0859] Стадия c:

[0860] В раствор *N*-((1-(1-цианоциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 18% B до 68% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 48 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)циклопропанкарбонитрил трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (28,4 мг, 53% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 368, 370 (3 : 2), эксперимент: 368, 370 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,54 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 4,19 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,30-3,02 (м, 1H), 2,95-2,58 (м, 1H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,58 (с, 4H), 1,50-1,28 (м, 3H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,03.

Пример 118. Соединение 49 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 49

[0861] Стадия a:

[0862] В раствор HATU (0,49 г, 1,29 ммоль) и 3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (0,10 г, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,86 г, 0,86 ммоль) и раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,18 г, 0,43 ммоль) в диметилформамиде (2 мл). После перемешивания дополнительно в течение 2 ч при комнатной температуре реакционный раствор гасили

водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-80%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде красного твердого вещества (0,14 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2).

[0863] Стадия b:

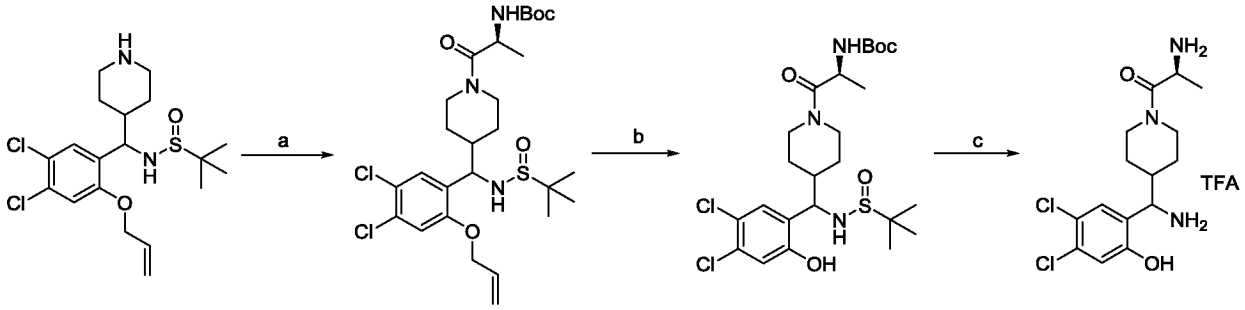
[0864] В смесь *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,14, 0,27 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (34 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 479, 481 (3 : 2), эксперимент: 479, 481 (3 : 2).

[0865] Стадия c:

[0866] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 50% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,28 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 49 (1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (37 мг, 49% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), эксперимент: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,66 (дд, *J* = 54,9, 13,4 Гц, 1H), 4,25-4,03 (м, 2H), 3,20-2,96 (м, 1H), 2,75-2,53 (м, 3H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,01 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,47-1,12 (м, 9H); ^{19}F-ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,00.

Пример 119. Соединение 50 ((2*S*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 50

[0867] Стадия a:

[0868] В раствор (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (0,20 г, 1,06 ммоль) и *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,44 г, 1,06 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,32 г, 3,18 ммоль) и ЭДКИ (0,61 г, 3,18 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (9/1), в результате чего получили *трет*-бутил ((2*S*)-1-(4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат в виде желтого твердого вещества (0,15 г, 42%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 590, 592 (3 : 2), эксперимент: 590, 592 (3 : 2).

[0869] Стадия b:

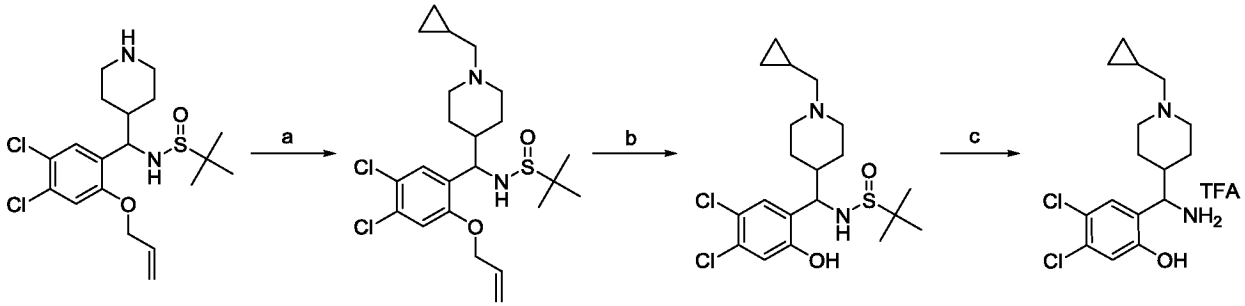
[0870] В смесь *трет*-бутил ((2*S*)-1-(4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,002 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *трет*-бутил ((2*S*)-1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 550, 552 (3 : 2), эксперимент: 550, 552 (3 : 2).

[0871] Стадия c:

[0872] В раствор *трет*-бутил ((2*S*)-1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 миль) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 42% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,80 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 50 ((2*S*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он трифторуксусную кислоту) в виде желтого твердого вещества (47,2 мг, 53% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,56 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц, 1H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,26-4,13 (м, 1H), 3,92 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц,

1H), 3,25-3,01 (м, 1H), 2,85-2,57 (м, 1H), 2,52-2,32 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,46 (д, J = 12,8 Гц, 3H), 1,44-1,05 (м, 3H); ^{19}F-ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,93.

Пример 120. Соединение 51 (2-[амино[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 51

[0873] Стадия a:

[0874] Раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0, 20 г, 0,48 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (50 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли AcOH (29 мг, 0,48 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,30 г, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором MeOH с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[1-циклопропилметил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,17 г, 75%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 473, 475 (3 : 2), эксперимент: 473, 475 (3 : 2).

[0875] Стадия b:

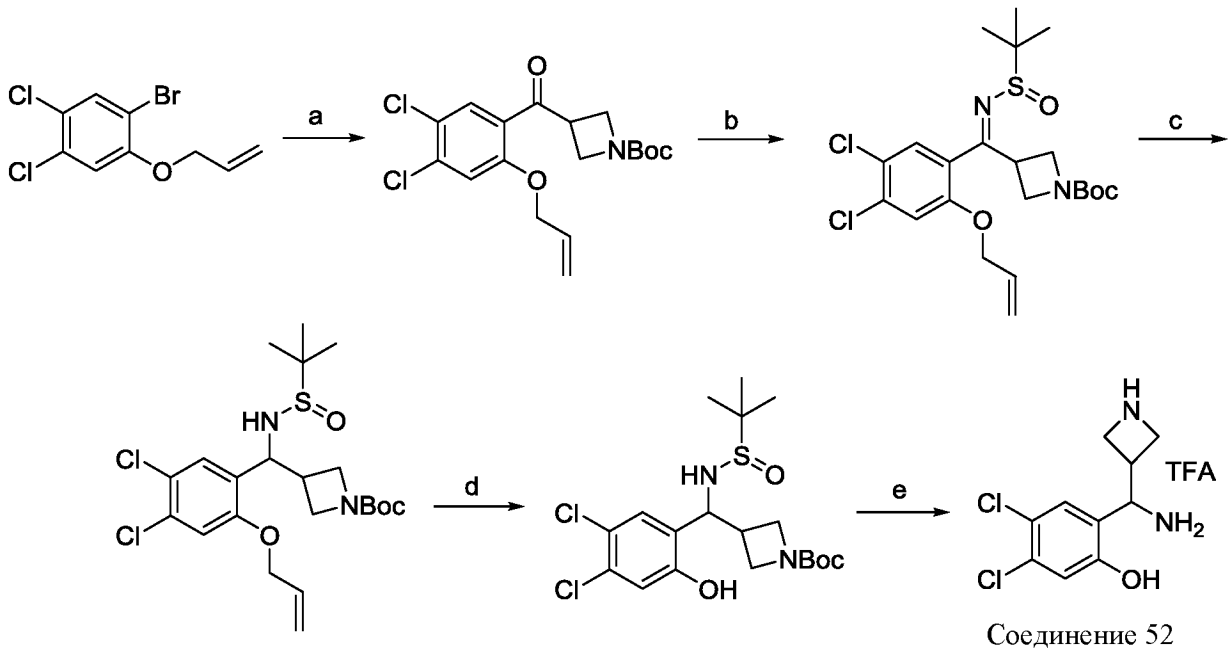
[0876] В смесь *N*-[[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,17 г, 0,36 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (20 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20

мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2).

[0877] Стадия c:

[0878] В раствор *N*-[[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 33% B до 50% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,86 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 51 (2-[амино[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (18 мг, 19% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), эксперимент: 329, 331 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,48 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,26 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,79 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,66 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,10-2,87 (м, 4H), 2,53-2,36 (м, 1H), 2,25 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 1,80-1,49 (м, 3H), 1,20-1,03 (м, 1H), 0,86-0,71 (м, 2H), 0,50-0,30 (м, 2H).

Пример 121. Соединение 52 (2-[амино(азетидин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 52

[0879] Стадия a:

[0880] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (2,40 г, 8,60 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 0 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (5,73 мл, 11,46 ммоль, 2 моль/л в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавляли *трет*-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат (1,40 г, 5,73 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре 0 °C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]карбонил]азетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (1,30 г, 53%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,28-6,06 (м, 1H), 5,56-5,36 (м, 2H), 4,74 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,19-4,00 (м, 5H), 1,46 (с, 9H).

[0881] Стадия b:

[0882] В раствор *трет*-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]карбонил]азетидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,29 ммоль) и трет-бутансульфинамида (0,47 г, 3,88 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $Ti(OEt)_4$ (2,36 г, 10,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]азетидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,49 г, 70%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 489, 491 (3 : 2), эксперимент: 489, 491 (3 : 2).

[0883] Стадия c:

[0884] В раствор трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]азетидин-1-карбоксилата (0,49 г, 1,00 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (76 мг, 2,00 ммоль). Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили трет-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,50 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 513, 515 (3 : 2), эксперимент: 513, 515 (3 : 2).

[0885] Стадия d:

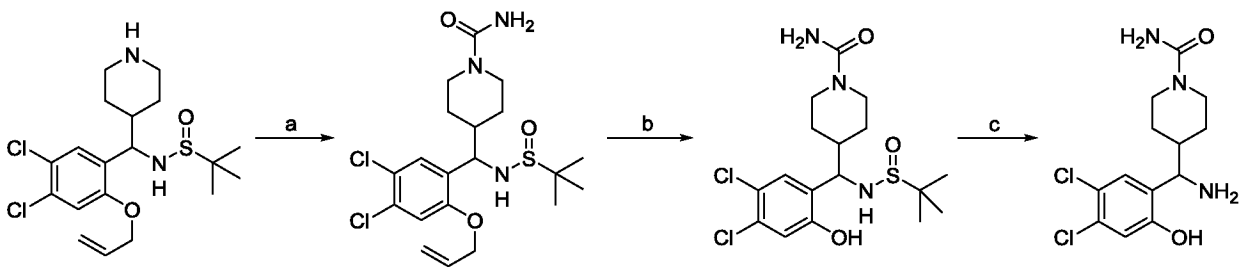
[0886] В раствор *трет*-бутил 3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,02 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (59 мг, 0,05 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (77 мг, 2,03 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили трет-бутил 3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат (0,30 г, 65% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ [M + Na]$^+$ 473, 475 (3 : 2), эксперимент: 473, 475 (3 : 2).

[0887] Стадия e:

[0888] В раствор *трет*-бутил 3-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем вышеуказанную смесь растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 6% B до 18% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,80 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 52 (2-[амино(азетидин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде пурпурного масла (44,7 мг, 28%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 247, 249 (3 : 2), эксперимент: 247, 249 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,83 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,31-4,13 (м, 2H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,90-3,69 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

Пример 122. Соединение 53 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид)



Соединение 53

[0889] Стадия a:

[0890] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и Et_3N (72 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли изоцианаттриметилсилан (66 мг, 0,57 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамид в виде бесцветного масла (0,15 г, 68%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2).

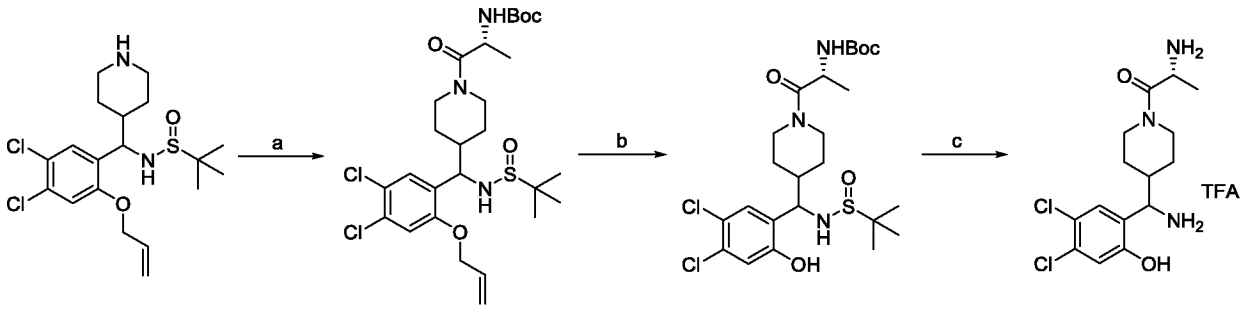
[0891] Стадия b:

[0892] В раствор 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида (0,15 г, 0,33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (2 мл) комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксамид. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 422, 424 (3 : 2), эксперимент: 422, 424 (3 : 2).

[0893] Стадия c:

[0894] В раствор 4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 90% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,75 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 53 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид) в виде почти белого твердого вещества (69,6 мг, 71% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2), эксперимент: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,11 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,96 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,85-2,62 (м, 2H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,50-1,09 (м, 3H).

Пример 123. Соединение 54 ((2*R*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 54

[0895] Стадия a:

[0896] В раствор (*R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (0,20 г, 1,06 ммоль) и *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,44 г, 1,06 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,32 г, 3,18 ммоль) и ЭДКИ (0,61 г, 3,18 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (9/1), в результате чего получили *трет*-бутил ((2*R*)-1-(4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат в виде желтого твердого вещества (0,10 г, 36%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 590, 592 (3 : 2), эксперимент: 590, 592 (3 : 2).

[0897] Стадия b:

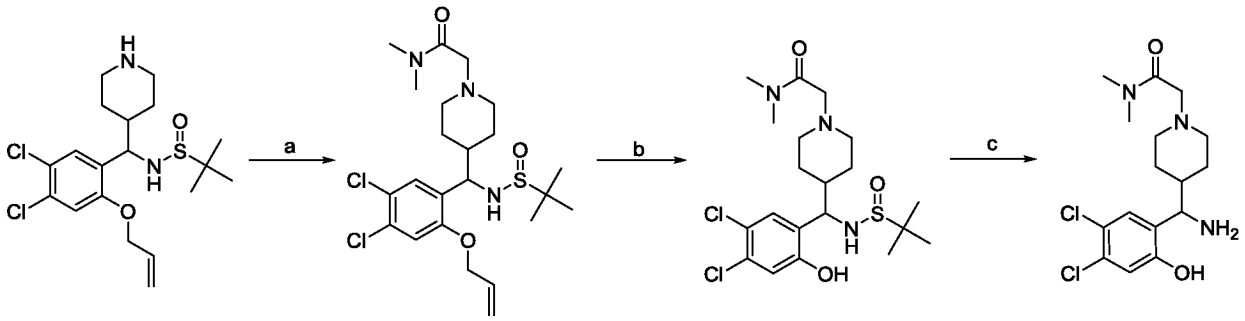
[0898] В смесь *трет*-бутил ((2*R*)-1-(4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (0,10 г, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,002 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *трет*-бутил ((2*R*)-1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 550, 552 (3 : 2), эксперимент: 550, 552 (3 : 2).

[0899] Стадия c:

[0900] В раствор *трет*-бутил ((2*R*)-1-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 миль) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм;

подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 42% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,80 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 54 ((2*R*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он трифторуксусную кислоту) в виде желтого твердого вещества (34,5 мг, 48% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,56 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц, 1H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,26-4,13 (м, 1H), 3,91 (дд, *J* = 38,8 Гц, 12,8 Гц, 1H), 3,25-3,01 (м, 1H), 2,83-2,57 (м, 1H), 2,50-2,29 (м, 1H), 2,17-1,99 (м, 1H), 1,41 (д, *J* = 12,8 Гц, 3H), 1,52-1,10 (м, 3H); ^{19}F-ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,92.

Пример 124. Соединение 55 (2-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-*N*,*N*-диметилацетамид)



Соединение 55

[0901] Стадия a:

[0902] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,24 ммоль) и ДИЭА (62 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 2-бром-*N*,*N*-диметилацетамид (48 мг, 0,29 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 80%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили 2-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид в виде желтого масла (50 мг, 42%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 504, 506 (3 : 2), эксперимент: 504, 506 (3 : 2).

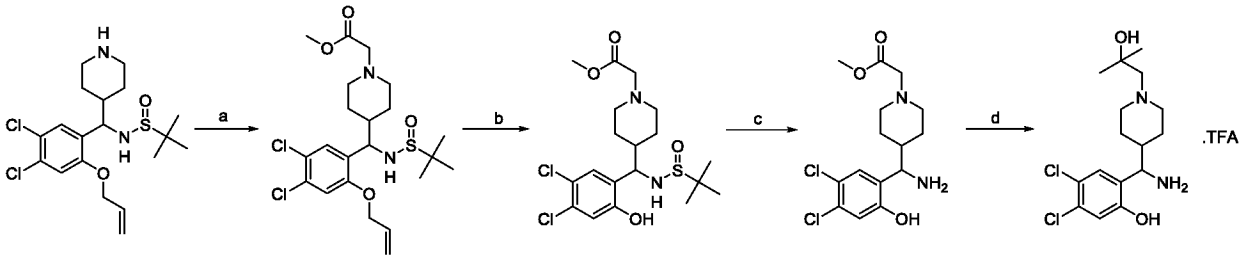
[0903] Стадия b:

[0904] В раствор 2-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамида (50 мг, 0,10 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,002 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный 2-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 464, 466 (3 : 2), эксперимент: 464, 466 (3 : 2).

[0905] Стадия с:

[0906] В раствор 2-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамида (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм х 250 мм; подвижная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 60% В в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,38 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 55 (2-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-*N*,*N*-диметилацетамид) в виде бесцветного масла (18 мг, 46% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2), эксперимент: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,88 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,03 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,16-1,96 (м, 2H), 1,94-1,71 (м, 2H), 1,48-1,32 (м, 3H).

Пример 125. Соединение 56 (2-[амино[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 56

[0907] Стадия a:

[0908] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и метил 2-бромацетата (0,11 г, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли ДИЭА (0,12 мг, 0,95 ммоль). После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 80%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3 , в результате чего получили метил 2-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)ацетат в виде желтого масла (0,18 г, 77%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 491, 493 (3 : 2), эксперимент: 491, 493 (3 : 2).

[0909] Стадия b:

[0910] В смесь метил 2-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)ацетата (0,18 г, 0,37 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (9 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (17 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили метил 2-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)ацетат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 451, 452 (3 : 2), эксперимент: 451, 452 (3 : 2).

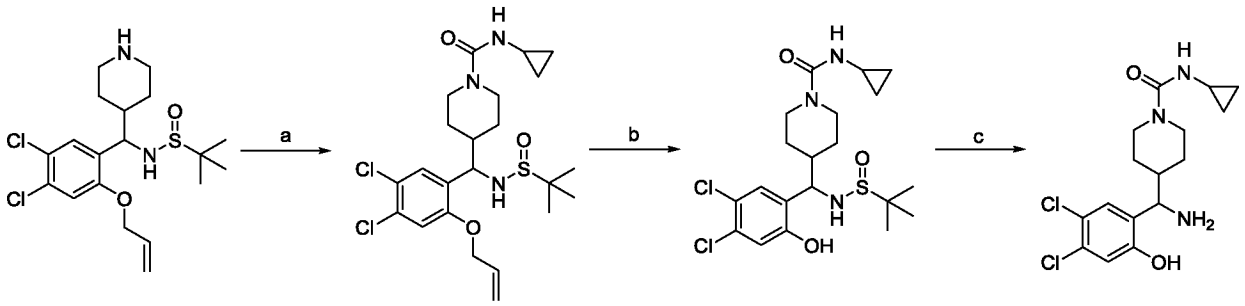
[0911] Стадия c:

[0912] В раствор метил 2-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)ацетата (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили метил 2-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]ацетат в виде светло-желтого масла (0,10 г, 80% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), эксперимент: 347, 349 (3 : 2).

[0913] Стадия d:

[0914] В раствор метил 2-(4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил)ацетата (80 мг, 0,23 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли MeMgBr (0,27 г, 2,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Sunfire Prep C_{18} OBD, 10 мкм, 19 x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5 % B до 45 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 56 (2-[амино[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (15 мг, 19%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), эксперимент: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,47 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,24 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,29-2,96 (м, 4H), 2,55-2,30 (м, 1H), 2,26-2,09 (м, 1H), 1,95-1,48 (м, 3H), 1,35 (с, 6H).

Пример 126. Соединение 57 (4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-*N*-циклопропилпиперидин-1-карбоксамид)



Соединение 57

[0915] Стадия a:

[0916] В раствор КДИ (0,21 г, 1,29 ммоль) и Et_3N (0,26 г, 2,58 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания при температуре 0 °C частями добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,18 г, 0,43 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре 0 °C в полученный раствор при температуре 0 °C добавляли циклопропанамид (73,5 мг, 1,29 ммоль). Реакционный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании дополнительно в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3 , в результате чего получили *N*-циклопропил-4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамид в виде желтого масла (0,17 г, 70%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2), эксперимент: 502, 504 (3 : 2).

[0917] Стадия b:

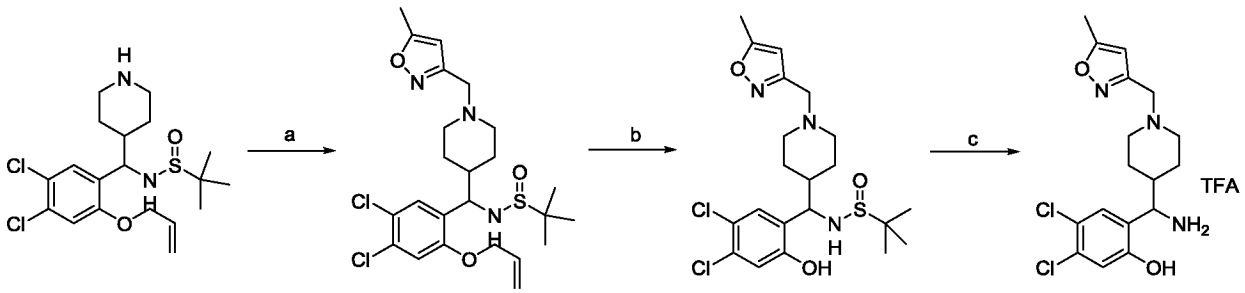
[0918] В раствор *N*-циклопропил-4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида (0,17 г, 0,34 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (38 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (19 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (2 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-циклопропил-4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2).

[0919] Стадия c:

[0920] В раствор *N*-циклопропил-4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбоксамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (4 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, , 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 34% B до 46% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,0 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 57 (4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-*N*-циклопропилпиперидин-1-карбоксамид) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 31% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), эксперимент: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,09 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,96 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 2,78-2,59 (м, 2H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,40 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,29-1,08 (м, 2H), 0,70-0,62 (м, 2H), 0,52-0,40 (м, 2H).

Пример 127. Соединение 58 (2-[амино([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол **трифторуксусная кислота)**



Соединение 58

[0921] Стадия a:

[0922] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и ДИЭА (0,12 г, 0,95 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 3-(бромметил)-5-метил-1,2-оксазол (0,13 г, 0,72 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05% ТФК), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (90 мг, 37%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 514, 516 (3 : 2), эксперимент: 514, 516 (3 : 2).

[0923] Стадия b:

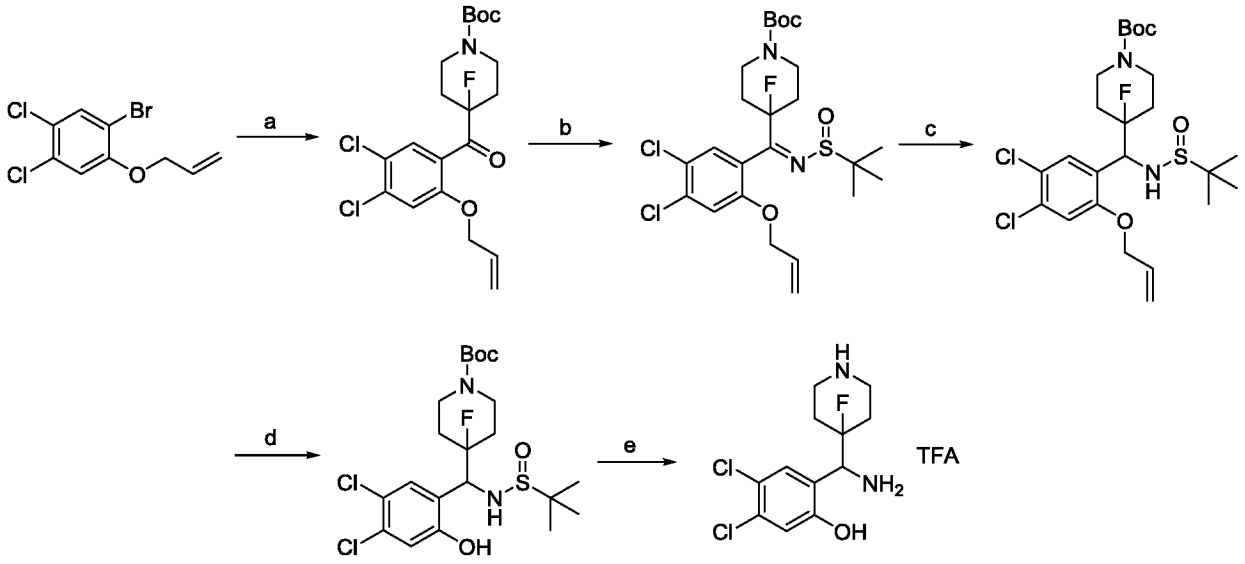
[0924] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,003 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (7,9 мг, 0,21 ммоль, 1,2 эквив). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 474, 476 (3 : 2), эксперимент: 474, 476 (3 : 2).

[0925] Стадия c:

[0926] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-и])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 50% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,88 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 58 (2-[амино([1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде коричневого твердого вещества (9,8 мг, 20% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 370, 372 (3 : 2), эксперимент: 370, 372 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,26 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,23-2,98 (м, 2H), 2,54-2,38 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,33-2,19 (м, 1H), 1,86-1,51 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 128. Соединение 59 (2-[амино(4-фторпиперидин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 59

[0927] Стадия a:

[0928] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (1,50 г, 5,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при 0 °C по капле добавляли *i*-PrMgCl (3,44 мл, 6,88 ммоль, 2 моль/л в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавляли *трет*-бутил 4-фтор-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли

этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]карбонил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,50 г, 27%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{24}Cl_2FNO_4$ [M + H - 56]+: 376, 378 (3 : 2), эксперимент: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,32 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,07-5,94 (м, 1H), 5,46-5,32 (м, 2H), 4,59 (дт, *J* = 5,6, 1,4 Гц, 2H), 4,10 (д, *J* = 13,8 Гц, 2H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,15-1,97 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

[0929] Стадия b:

[0930] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,16 ммоль) и трет-бутансульфинамида (0,21 г, 1,73 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,79 г, 3,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (50 мг, 7%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2FN_2O_4S$ [M + Na]$^+$: 557, 559 (3 : 2), эксперимент: 557, 559 (3 : 2);

[0931] Стадия c:

[0932] В раствор трет-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,09 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (7 мг, 0,19 ммоль). Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 559, 561 (3 : 2), эксперимент: 559, 561 (3 : 2).

[0933] Стадия d:

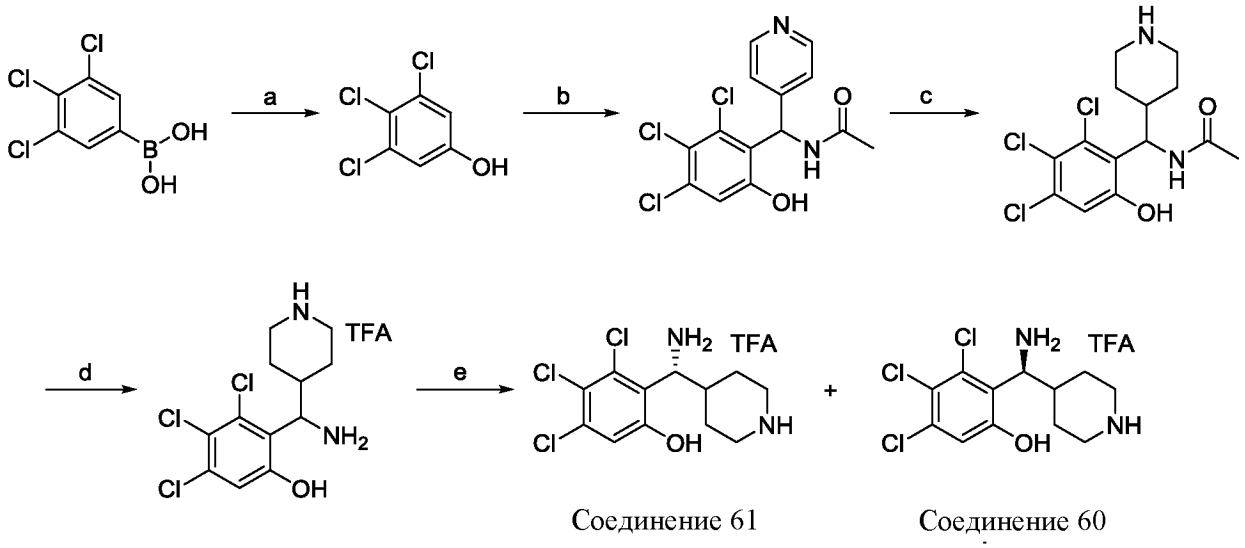
[0934] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,09 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,05 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (7 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (40 мг, 86% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + Na]^+$ 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,08-3,79 (м, 2H), 3,19-2,95 (м, 2H), 2,35-2,16 (м, 2H), 1,81-1,53 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,15 (с, 9H).

[0935] Стадия e:

[0936] В раствор *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 N, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем вышеуказанную смесь растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм;

подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 70% В в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,90 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 59 (2-[амино(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол фторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (8,4 мг, 34%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_2FN_2O$ $[M + H]^+$: 293, 295 (3 : 2), эксперимент: 293, 295 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,34 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 3,05-2,74 (м, 4H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,83-1,47 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,94, -172,46.

Пример 129. Соединение 60 ((*S*)-2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусная кислота) и соединение 61 ((*R*)-2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 61 Соединение 60

[0937] Стадия а:

[0938] В раствор (3,4,5-трихлорфенил)бороновой кислоты (6,00 г, 26,64 моль) и H_2O_2 (1,81 г, 53,27 ммоль, 30%) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли NaOH (2,13 г, 53,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_2SO_3 (100 мл) и окисляли водным раствором HCl (1 *N*) до pH 3-4. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (9/1), в результате чего получили 3,4,5-трихлорфенол в виде светло-желтого твердого вещества (3,10 г, 88%).

ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_2Cl_3O$ $[M - H]^-$: 195, 197, 199 (3 : 3 : 1), эксперимент: 195, 197, 199 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 6,99 (с, 1H).

[0939] Стадия b:

[0940] В смесь 3,4,5-трихлорфенола (0,59 г, 2,99 ммоль), ацетамида (0,21 г, 3,59 ммоль) и пиперидин-4-карбальдегида (0,32 г, 2,99 ммоль) в процессе перемешивания в атмосфере азота при температуре 110 °C по капле добавляли $AlCl_3$ (59,8 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при температуре 110 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (200 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05%-ный раствор ТФК), в результате чего получили *N*-[пиридин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамид в виде светло-желтого масла (0,14 г, 12%). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (1 : 1), эксперимент: 345, 347 (1 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,81-8,67 (м, 2H), 7,97-7,86 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 2,17 (с, 3H).

[0941] Стадия c:

[0942] В раствор *N*-[пиридин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,10 г, 0,29 ммоль) в смеси сорастворителя MeOH и AcOH (20 мл, объемное соотношение – 1/1) в сосуде под давлением добавляли PtO_2 (20 мг). Смесь гидрировали при температуре 30 °C в атмосфере водорода (50 атм) в течение 6 ч. Полученную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[пиперидин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамид в виде бесцветного масла (0,10 г, неочищенного). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]+$: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1), эксперимент: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,97 (с, 1H), 5,51 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,45 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,07-2,82 (м, 2H), 2,30-2,13 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 3H).

[0943] Стадия d:

[0944] В раствор *N*-[пиридин-4-ил(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,14 г, 0,4 ммоль) в концентрированной HCl (3 мл) в процессе перемешивания при температуре 100 °C в течение 3 ч (прим. переводчика – неполное предложение). После

охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 7,18 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусную кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (70 мг, 41%). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), эксперимент: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (с, 1H), 4,69 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,05 (тд, J = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,94 (тд, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,26 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 1,80-1,49 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,06.

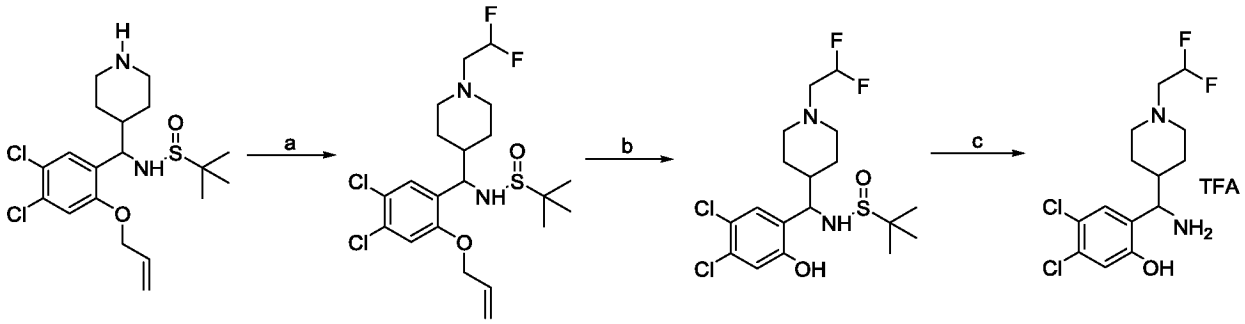
[0945] Стадия e:

[0946] 2-[Амино(пиперидин-4-ил)метил] -3,4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту (68 мг, 0,16 ммоль) отделяли методом препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2, подвижная фаза B: MeOH (0,5%-ный изопропиловый спирт); расход: 40 мл/мин; градиент: 35 % B; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 2,56 мин; RT_2: 5,4 мин; температура: 25 °C.

[0947] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 61 ((*R*)-2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (5,1 мг, 8%) на 2,56 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}C_{l3}N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), эксперимент: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,17 (с, 1H), 4,40 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,21 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 2,95-2,70 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,10 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,39-1,25 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -73,50.

[0948] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 60 ((*S*)-2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4,5-трихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (6,5 мг, 9%) на 5,4 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), эксперимент: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,19 (с, 1H), 4,40 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,21 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 2,93-2,73 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,57-1,42 (м, 1H), 1,42-1,28 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -73,51.

Пример 130. Соединение 62 (2-(амино(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 62

[0949] Стадия a:

[0950] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и 1,1-дифтор-2-иодэтана (0,27 г, 1,43 ммоль) в MeCN (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,13 г, 0,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 ^oC при перемешивании в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 g, 52%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 483, 485 (3 : 2), эксперимент: 483, 485 (3 : 2).

[0951] Стадия b:

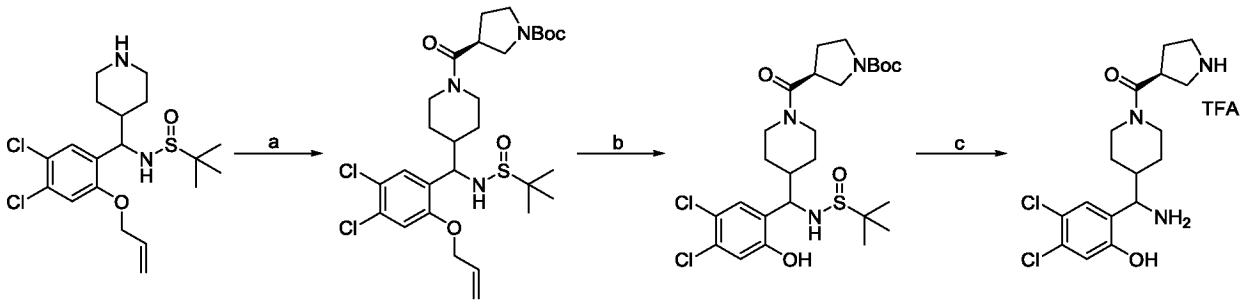
[0952] В раствор *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,25 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом

препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1), в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (80 мг, 73%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 443, 445 (3 : 2), эксперимент: 443, 445 (3 : 2);

[0953] Стадия c:

[0954] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1 мл) Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,5 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 62 (2-(амино(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде светло-желтого твердого вещества (10 мг, 23%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2F_2N_2O$ $[M + H]^+$: 339, 341 (3 : 2), эксперимент: 339, 341 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,30 (т, *J* = 54,0 Гц; 1 H), 4,25 (д, *J* = 9,6 Гц; 1 H), 3,70-3,33 (м, 4H), 3,12-2,80 (м, 2H), 2,51-2,30 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,04, -121,72.

Пример 131. Соединение 63 ((4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон трифторуксусная кислота)



Соединение 63

[0955] Стадия a:

[0956] В раствор *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и (*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,72 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,15 г, 1,44 ммоль) и ЭДКИ (0,18 г, 0,96 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (40 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили (3*S*)-*трет*-бутил 3-(4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,18 г, 60%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), эксперимент: 616, 618 (3 : 2).

[0957] Стадия b:

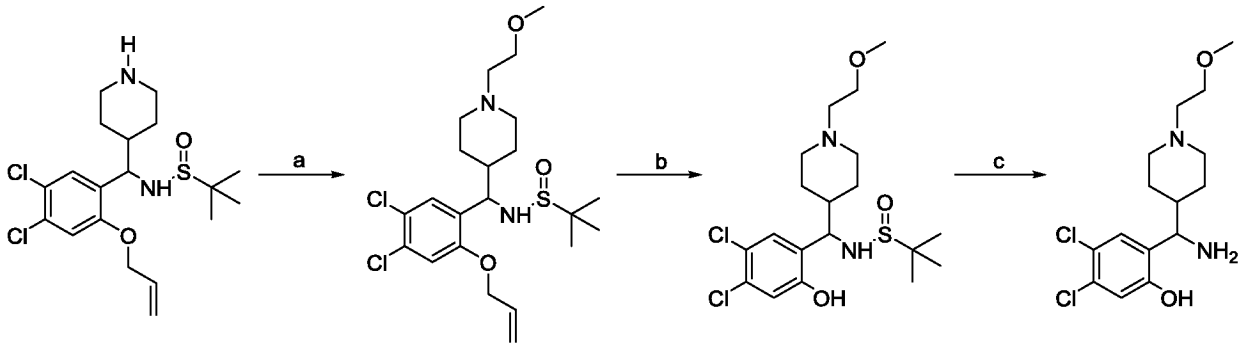
[0958] В раствор (3*S*)-*трет*-бутил 3-(4-((2-((аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,29 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (32 мг, 0,029 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (3*S*)-*трет*-бутил 3-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), эксперимент: 576, 578 (3 : 2).

[0959] Стадия c:

[0960] В раствор (3*S*)-*трет*-бутил 3-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной

температуре добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 45% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,52. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 63 ((4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (56,2 мг, 40% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 41,8, 13,3 Гц, 1H), 4,26-3,96 (м, 2H), 3,74-3,54 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 3H), 3,26-3,00 (м, 1H), 2,80-2,54 (м, 1H), 2,49-2,31 (м, 2H), 2,21-2,02 (м, 2H), 1,59-1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,92.

Пример 132. Соединение 64 (2-(амино(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол)



Соединение 64

[0961] Стадия a:

[0962] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,18 г, 0,43 ммоль) и ДИЭА (0,11 г, 0,86 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (0,18 г, 1,29 ммоль). Реакционный раствор

перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метоксиэтил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,17 г, 75%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 477, 479 (3 : 2), эксперимент: 477, 479 (3 : 2).

[0963] Стадия b:

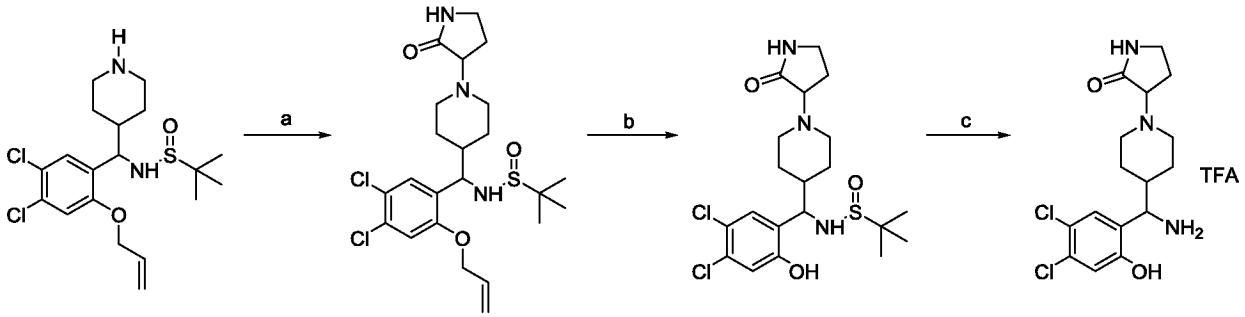
[0964] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,17 г, 0,36 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (45 мг, 0,04 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (27 мг, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), эксперимент: 437, 439 (3 : 2);

[0965] Стадия c:

[0966] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C_{18} OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 34% B до 50% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,80 мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали, в результате чего получили соединение 64 (2-(амино(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 31% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2), эксперимент: 333, 335 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,86 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,51 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,06 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,95 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,55 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,16-1,87 (м, 3H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,46-1,21 (м, 3H).

Пример 133. Соединение 65 (3-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пирролидин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 65

[0967] Стадия a:

[0968] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,18 г, 0,43 ммоль) и ДИЭА (0,11 г, 0,86 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре частями добавляли 3-бромпирролидин-2-он (0,21 г, 1,29 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,15 g, 63%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2), эксперимент: 502, 504 (3 : 2).

[0969] Стадия b:

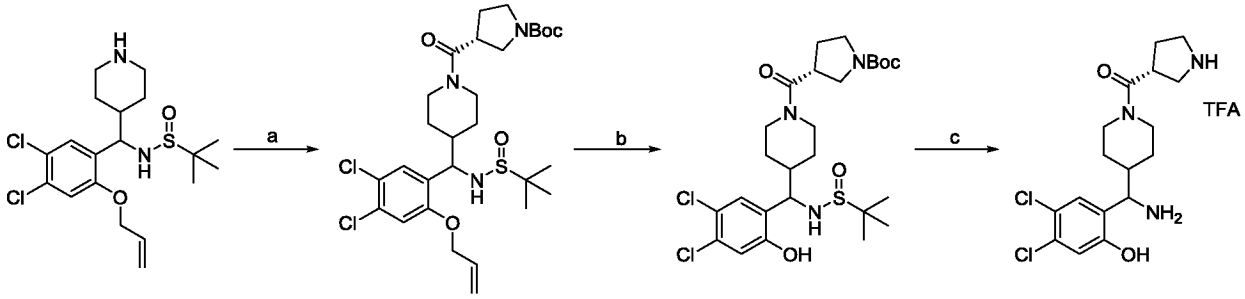
[0970] В смесь *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,30 ммоль) и

$Pd(PPh_3)_4$ (34 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (17 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2)

[0971] Стадия c:

[0972] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(2-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (4 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,37 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали, в результате чего получили соединение 65 (3-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пирролидин-2-он трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (60 мг, 56% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), эксперимент: 358, 360 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,48 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,33-4,18 (м, 2H), 4,15-3,74 (м, 1H), 3,67-3,38 (м, 4H), 3,23-3,00 (м, 1H), 2,58-2,24 (,, 4H), 1,88-1,50 (м, 3H).

Пример 134. Соединение 66 ((4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон трифторуксусная кислота)



Соединение 66

[0973] Стадия a:

[0974] В раствор *N*-((2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 5, пример 5) (0,20 г, 0,48 ммоль) и (*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,72 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,15 г, 1,44 ммоль) и ЭДКИ (0,18 г, 0,96 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (40 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили (3*R*)-*трет*-бутил 3-(4-((2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,19 г, 62%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), эксперимент: 616, 618 (3 : 2).

[0975] Стадия b:

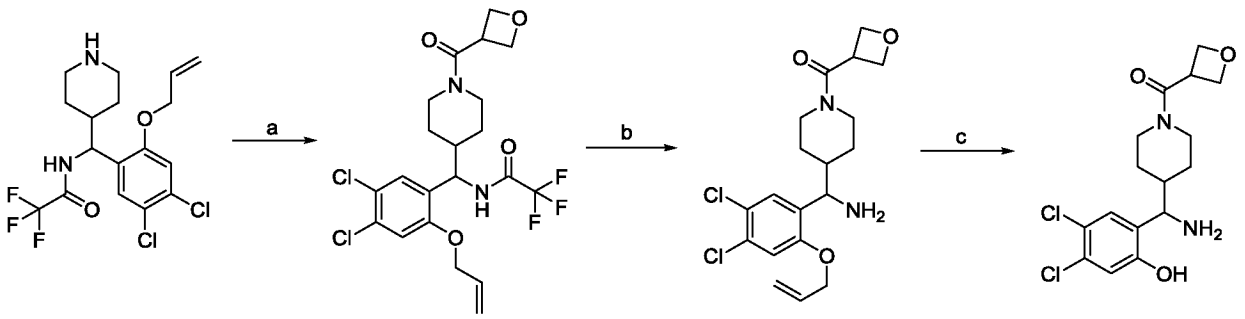
[0976] В раствор (3*R*)-*трет*-бутил 3-(4-((2-((проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,19 г, 0,31 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (35 мг, 0,031 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (3*R*)-*трет*-бутил 3-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), эксперимент: 576, 578 (3 : 2).

[0977] Стадия c:

[0978] В раствор (3*R*)-*трет*-бутил 3-(4-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 45% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,52. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 66 ((4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (60,1 мг, 42% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 41,8, 13,3 Гц, 1H), 4,26-3,96 (м, 2H), 3,74-3,54 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 3H), 3,26-3,00 (м, 1H), 2,80-2,54 (м, 1H), 2,49-2,31 (м, 2H), 2,21-2,02 (м, 2H), 1,59-1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,92.

Пример 135. Соединение 67 (2-[амино[1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 67

[0979] Стадия a:

[0980] В раствор HATU (0,42 г, 1,09 ммоль) и оксетан-3-карбоновой кислоты (75 мг, 0,73 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,12 g, 1,09 ммоль) и раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,15 g, 0,36 ммоль) в диметилформамиде (2 мл). После перемешивания дополнительно в течение 2 ч при комнатной температуре реакционный раствор гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого твердого вещества (0,13 г, 72%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 495, 497 (3 : 2), эксперимент: 495, 497 (3 : 2).

[0981] Стадия b:

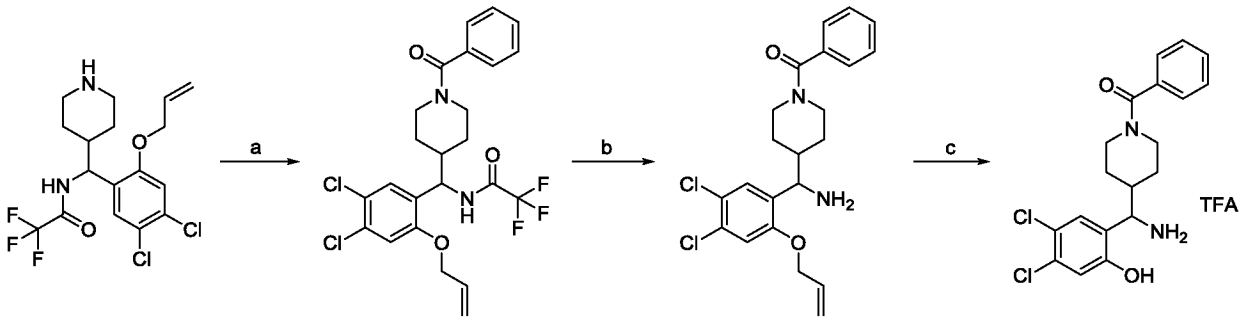
[0982] Раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,20 г, 0,40 ммоль) в смеси MeOH и воды (10 мл/5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли KOH (0,11 г, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и разбавляли водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном

давлении, в результате чего получили 1-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-[1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метанамин (0,10 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2), эксперимент: 399, 401 (3 : 2).

[0983] Стадия c:

[0984] В раствор 1-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-[1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метанамина (0,10 г, 0,25 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,38 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота реакционную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Водный слой собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 67 (2-[амино[1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (18 мг, 20%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]$+: 359, 361 (3 : 2), эксперимент: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,90-4,75 (м, 4 H), 4,60 (дд, J = 36,8, 1,3 Гц; 1 H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,50 (дд, J = 36,8, 1,3 Гц; 1H), 3,12-2,88 (м, 1H), 2,78-2,58 (м, 1H), 2,45-2,26 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 1H), 1,49-1,01 (м, 3H).

Пример 136. Соединение 68 (2-[амино(1-бензоилпиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 68

[0985] Стадия a:

[0986] В раствор HATU (0,42 г, 1,09 ммоль) и бензойной кислоты (89 мг, 0,72 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид (0,15 г, 0,36 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) и Et_3N (0,11 г, 1,09 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 78%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 515, 517 (3 : 2), эксперимент: 515, 517 (3 : 2).

[0987] Стадия b:

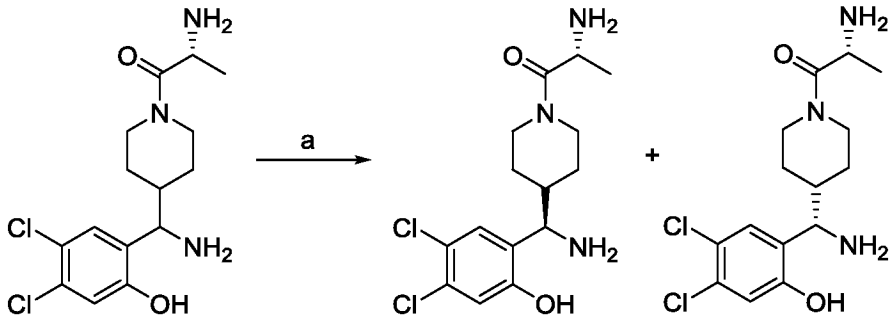
[0988] В раствор *N*-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (0,12 г, 0,23 ммоль) в смеси MeOH и воды (10 мг/5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли KOH (64 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2).

[0989] Стадия c:

[0990] В раствор (4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(амино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанона (0,15 г, неочищенного) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли NaBH4 (18 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл).

Водный слой собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,5 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 68 (2-[амино(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (63 мг, 52%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 379, 381 (3 : 2), эксперимент: 379, 381 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,48-7,42 (м, 6H), 7,08 (с, 1H), 4,80-4,65 (м, 1 H), 4,20 (д, *J* = 9,6 Гц; 1 H), 3,98-3,65 (м, 1 H), 3,20-2,65 (м, 2H), 2,50-2,31 (м, 1H), 2,12-1,88 (м, 1H), 1,59-1,11 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,00.

Пример 137. Соединение 69 ((*R*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) и соединение 87 ((*R*)-2-амино-1-(4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он)



Соединение 69 Соединение 87

[0991] Стадия a:

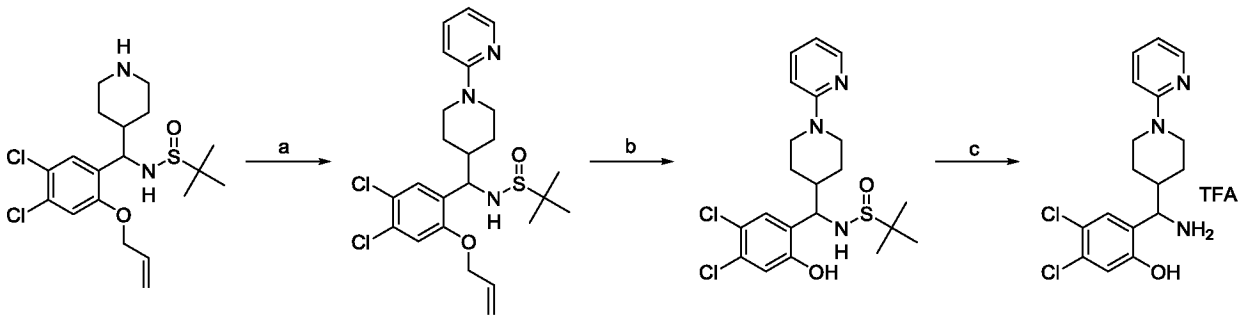
[0992] (2*R*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенол)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (50 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 18 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B в течение 16 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 11,55 мин; RT_2: 15,73 мин; объем вводимой пробы: 0,3 мл.

[0993] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 87 ((*R*)-2-амино-1-(4-((*S*)-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (6,3 мг, 13%) на 11,55 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400

МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,55 (дд, *J* = 36,6, 13,5 Гц, 1H), 4,08-3,73 (м, 3H), 3,18-2,94 (м, 1H), 2,71-2,55 (м, 1H), 2,14-1,92 (м, 2H), 1,59-1,42 (м, 1H), 1,38-1,11 (м, 5H).

[0994] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 69 ((*R*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (2,1 мг, 4%) на 15,73 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,56 (дд, *J* = 13,3, 38,9 Гц, 1H), 4,06-3,85 (м, 3H), 3,18-2,97 (м, 1H), 2,70-2,52 (м, 1H), 2,14-1,92 (м, 2H), 1,59-1,42 (м, 1H), 1,38-1,11 (м, 5H).

Пример 138. Соединение 70 (2-[амино[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 70

[0995] Стадия a:

[0996] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,72 ммоль) и 2-фторпиридина (0,14 г, 1,43 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли *t*-BuOK (0,24 g, 2,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (80 мг, 22%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 496, 498 (3 : 2), эксперимент: 496, 498 (3 : 2).

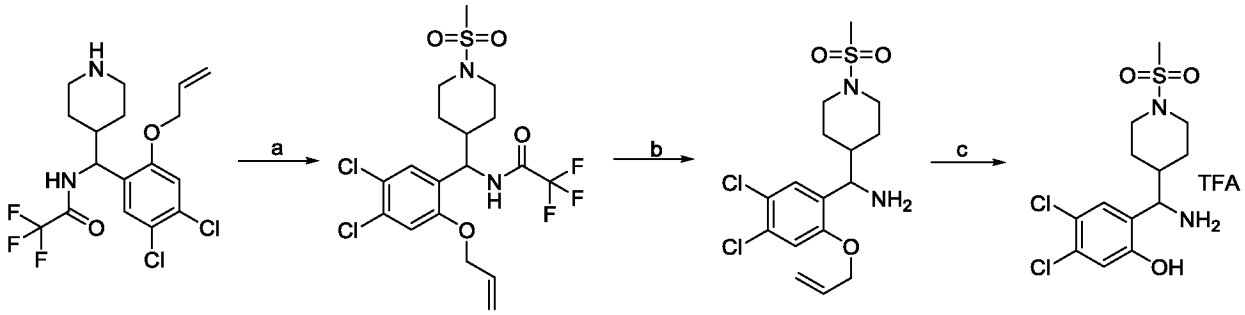
[0997] Стадия b:

[0998] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (37 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (12 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 456, 458 (3 : 2), эксперимент: 456, 458 (3 : 2).

[0999] Стадия c:

[1000] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 16% B до 30% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 6,23 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 70 (2-[амино[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (5 мг, 11% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), эксперимент: 352, 354 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6 + D_2O) δ 8,04 (дд, *J* = 4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,76 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,53 (дд, *J* = 7,1, 4,9 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 16,4 Гц, 2H), 3,87 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,75-2,55 (м, 2H), 1,90-1,65 (м, 2H), 1,45-1,06 (м, 3H).

Пример 139. Соединение 71 (2-[амино(1-метансульфонилпиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 71

[1001] Стадия a:

[1002] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,15 г, 0,36 ммоль) и Et_3N (0,11 г) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре по капле добавляли метансульфонилхлорид (84 мг, 0,73 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота реакционный раствор гасили водой (20 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и EtOAc (5/1), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил]метил]-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого твердого вещества (0,11 г, 61%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 489, 491 (3 : 2), эксперимент: 489, 491 (3 : 2).

[1003] Стадия b:

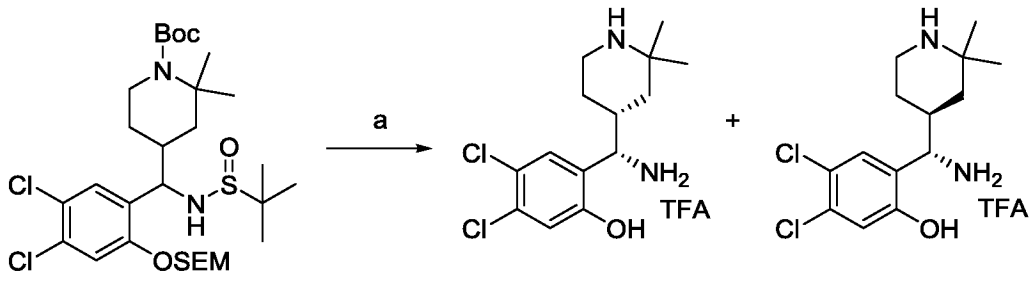
[1004] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1-метансульфонилпиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамида (80 мг, 0,16 ммоль) в смеси MeOH и воды (5мл/2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли KOH (0,11 г, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 3 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили 1-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил]метанамин в виде светло-желтого твердого вещества (44 мг, 68%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 393, 395 (3 : 2), эксперимент: 393, 395 (3 : 2).

[1005] Стадия c:

[1006] В раствор 1-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил]метанамина (0,10 г, 0,25 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл) комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 71 (2-[амино(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (15 мг, 16%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 353, 355 (3 : 2), эксперимент: 353, 355 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,21 (д, J = 9,6 Гц; 1 H), 3,85 (д, J = 11,7 Гц; 1 H), 3,70 (д, J = 11,7 Гц; 1H), 2,83 (с, 3H), 2,80-2,58 (м, 2H), 2,32-2,18 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,59-1,20 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 140. Соединение 72 (2-(амино(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 1) и соединение 73 (2-(амино(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота диастереоизомер 2)



Соединение 73 Соединение 72

[1007] Стадия a:

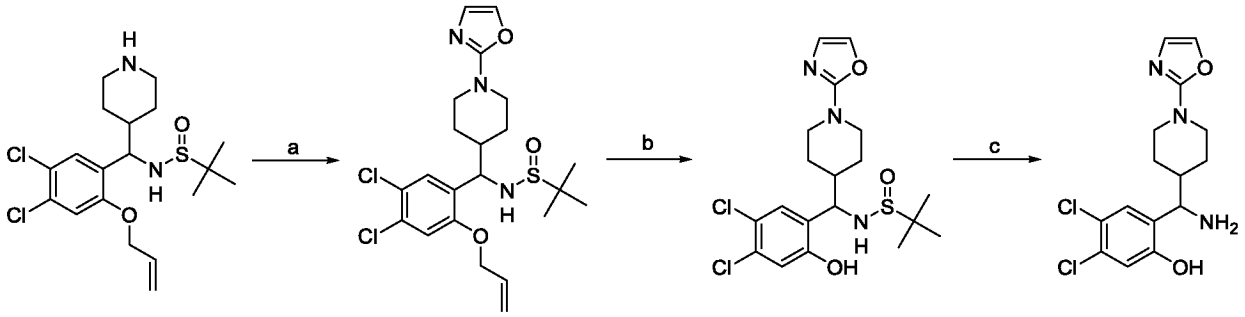
[1008] В раствор *трет*-бутил 4-[(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 50, пример 50) (65 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли водный раствор HCl (12 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 40% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания RT_1: 6,55 мин; RT_2: 7.05 мин.

[1009] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 73 (2-(амино(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту диастереоизомер 2) в виде почти белого твердого вещества (14 мг, 34%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 303, 304 (3 : 2), эксперимент: 303, 304 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,21 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,27-3,11 (м, 2H), 2,67-2,53 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,65-1,21 (м, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

[1010] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 72 (2-(амино(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту диастереоизомер 1) в виде почти белого твердого вещества (8 мг, 20%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 303, 304 (3 : 2), эксперимент: 303, 304 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,20 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H),

3,30-3,19 (м, 1H), 2,73-2,58 (м, 1H), 2,21 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 1,61-1,27 (м, 9H).; ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

Пример 141. Соединение 74 (2-[амино[1-(1,3-оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 74

[1011] Стадия a:

[1012] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) в НМП (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли *t*-BuOK (0,16 г, 1,43 ммоль) и 2-бром-1,3-оксазол (0,14 г, 0,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150 °C при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(1,3-оксазол-2-ил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (80 мг, 34%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 486, 488 (3 : 2), эксперимент: 486, 488 (3 : 2).

[1013] Стадия b:

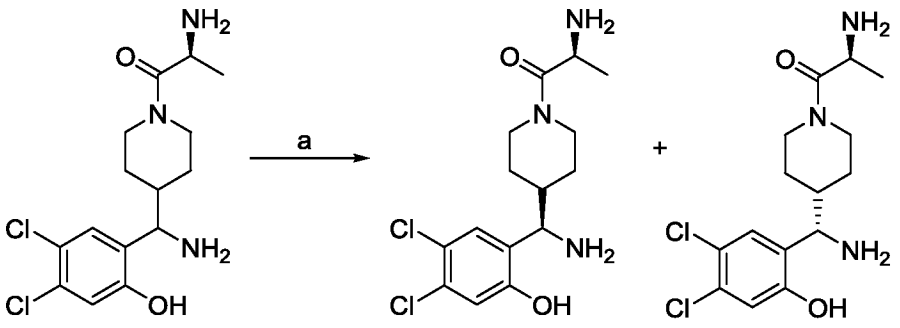
[1014] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(1,3-оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (12 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1,3-оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-

метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 446, 448 (3 : 2), эксперимент: 446, 448 (3 : 2).

[1015] Стадия c:

[1016] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1,3-оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 48% B до 52% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,63 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 74 (2-[амино[1-(1,3-оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 9% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 342, 344 (3 : 2), эксперимент: 342, 344 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSOd_6 + D_2OD) δ 7,49 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,78 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 3,97-3,82 (м, 3H), 2,87-2,68 (м, 2H), 1,87-1,61 (м, 2H), 1,42-1,13 (м, 3H).

Пример 142. Соединение 75 ((*S*)-2-амино-1-(4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) и соединение 76 ((*S*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он)



Соединение 76 Соединение 75

[1017] Стадия a:

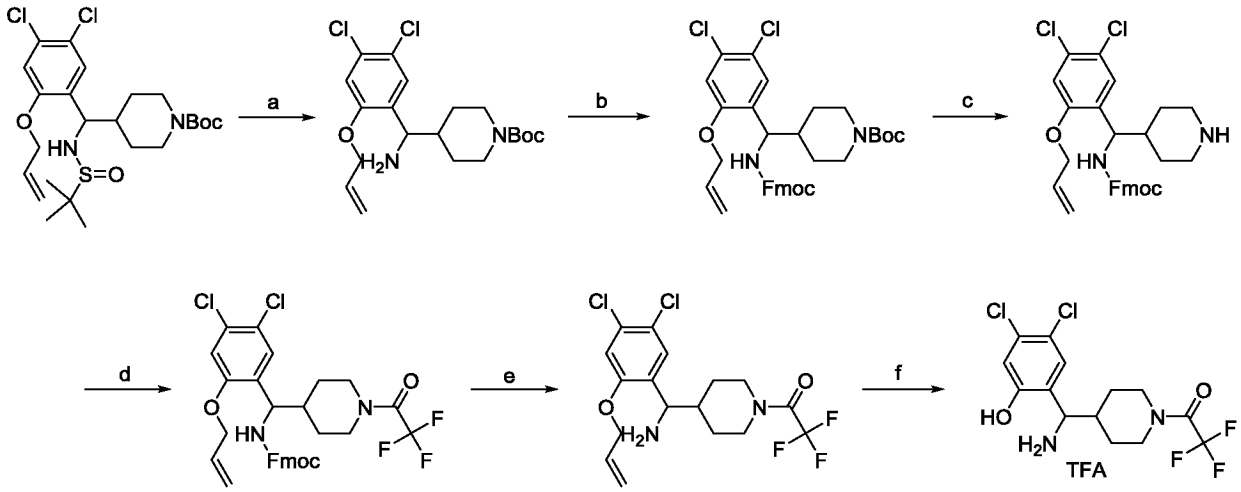
[1018] (2*S*)-2-Амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенол)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (50 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при

следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 18 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 12,47 мин; RT_2: 15,87 мин; объем вводимой пробы: 0,3 мл.

[1019] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 75 ((*S*)-2-амино-1-(4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (8,8 мг, 18%) на 12,47 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 37,8, 13,4 Гц, 1H), 4,15-3,79 (м, 3H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,74-2,52 (м, 1H), 2,16-1,95 (м, 2H), 1,59-1,43 (м, 1H), 1,42-1,09 (м, 5H).

[1020] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 76 ((*S*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (2,7 мг, 5%) на 15,87 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 37,8, 13,4 Гц, 1H), 4,15-3,79 (м, 3H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,74-2,52 (м, 1H), 2,16-1,95 (м, 2H), 1,59-1,43 (м, 1H), 1,42-1,09 (м, 5H).

Пример 143. Соединение 77 (1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение

[1021] Стадия a:

[1022] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в

процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 85%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде коричневого масла (0,35 г, 89%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2).

[1023] Стадия b:

[1024] В раствор *трет*-бутил 4-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,96 ммоль) и Et_3N (0,19 g, 1,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (9*H*-фторен-9-ил)метилхлорформиат (0,37 г, 1,44 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили трет-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(9*H*-фторен-9-ил)метокси]карбонил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белой пены (0,35 г, 65%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{35}H_{38}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 637, 639 (3 : 2), эксперимент: 637, 639 (3 : 2).

[1025] Стадия c:

[1026] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(9*H*-фторен-9-ил)метокси]карбонил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,55 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью дихлорметана и MeOH (15/1), в результате чего получили (9*H*-фторен-9-ил)метил *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]карбамат в виде почти белого твердого вещества (0,16 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{30}H_{30}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 537, 539 (3 : 2), эксперимент: 537, 539 (3 : 2).

[1027] Стадия d:

[1028] В раствор (9*H*-фторен-9-ил)метил *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]карбамата (160 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (60 мг, 0,60 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,13 г, 0,60 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (9*H*-фторен-9-ил)метил ((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{32}H_{29}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 633, 635 (3 : 2), эксперимент: 633, 635 (3 : 2).

[1029] Стадия e:

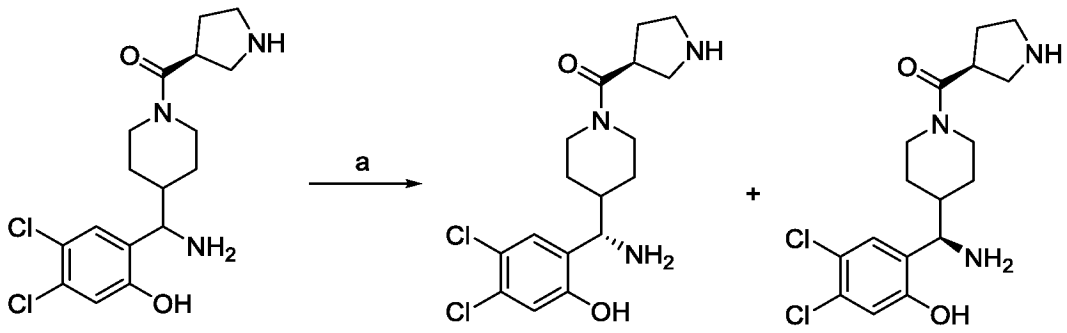
[1030] В раствор (9*H*-фторен-9-ил)метил ((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (неочищенного) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли диэтиламин (55 мг, 0,76 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила, в результате чего получили 1-(4-[амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он в виде коричневого масла (70 мг, 58% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 411, 413 (3 : 2), эксперимент: 411, 413 (3 : 2).

[1031] Стадия f:

[1032] В раствор 1-(4-[амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (70 мг, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,003 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (8 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (5 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 36% B до 46% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,90 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в

результате чего получили соединение 77 (1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-он трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 16%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{15}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 371, 372 (3 : 2), эксперимент: 371, 372 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,08 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,13-2,86 (м, 2H), 2,31-2,05 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 3H).

Пример 144. Соединение 79 ((4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон) и соединение 85 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон)



Соединение 79 Соединение 85

[1033] Стадия a:

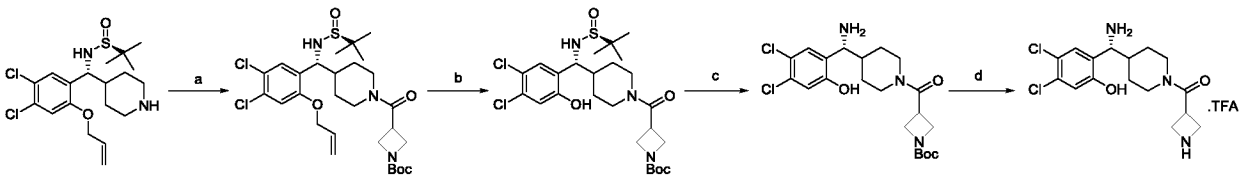
[1034] (4-(Амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон (свободное основание соединения 63, пример 131) (50 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,3 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B в течение 22 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 14,492 мин; RT_2: 19,856 мин; объем вводимой пробы: 0,6 мл.

[1035] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 79 ((4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-ил)метанон) в виде почти белого твердого вещества (26,1 мг, 52%) на 14,492 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 28,0, 13,2 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 28,9, 13,7 Гц, 1H), 3,96–3,83 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,19-2,83 (м, 5H), 2,70-2,49 (м, 1H), 2,15-1,82 (м, 4H), 1,61-1,06 (м, 3H).

[1036] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 85 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-пирролидин-3-

ил)метанон) в виде почти белого твердого вещества (8,2 мг, 16%) на 19,856 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 28,0, 13,2 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 28,9, 13,7 Гц, 1H), 3,96–3,83 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,19-2,83 (м, 5H), 2,70-2,49 (м, 1H), 2,15-1,82 (м, 4H), 1,61-1,06 (м, 3H).

Пример 145. Соединение 83 (2-[(*R*)-амино[1-(азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол **трифторуксусная кислота)**



Соединение 83

[1037] Стадия a:

[1038] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 6, пример 6) (0,50 г, 1,19 ммоль) и 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоновой кислоты (0,72 г, 3,58 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре частями добавляли Et_3N (0,37 г, 3,66 ммоль) и ЭДКИ (0,68 г, 3,54 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-(4-((*R*)-(2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,39 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 602, 604 (3 : 2), эксперимент: 602, 604 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,17-6,03 (м, 1H), 5,50-5,40 (м, 1H), 5,39-5,30 (м, 1H), 4,68-4,55 (м, 2H), 4,46 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,13-4,03 (м, 5H), 3,80-3,54 (м, 2H), 3,10-2,90 (м, 1H), 2,72-2,53 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,40-1,17 (м, 3H), 1,14 (д, *J* = 2,0 Гц, 9H).

[1039] Стадия b:

[1040] В раствор *трет*-бутил 3-(4-((*R*)-(2-(проп-2-ен-1-илокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата

(0,39 г, 0,65 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг, 0,01 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (37 мг, 0,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-(4-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат в виде темно-желтого твердого вещества (0,34 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 562, 564 (3 : 2), эксперимент: 562, 564 (3 : 2).

[1041] Стадия c:

[1042] В раствор *трет*-бутил 3-(4-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (0,34 г, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 3 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-1-карбоксилат в виде темно-желтого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 458, 460 (3 : 2), эксперимент: 458, 460 (3 : 2).

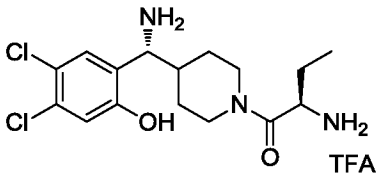
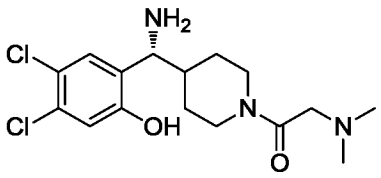
[1043] Стадия d:

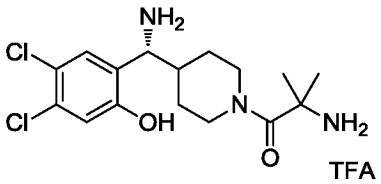
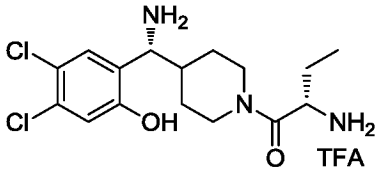
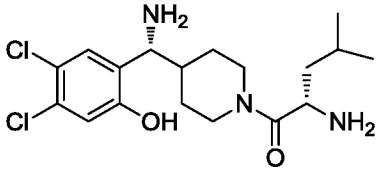
[1044] В раствор *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-дигидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-1-карбоксилата (неочищенного) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 2 % B до 30 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,94 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собрали и

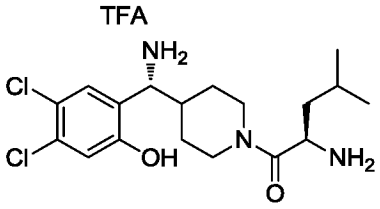
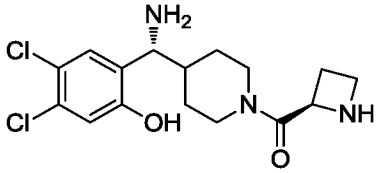
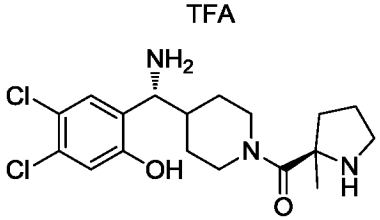
концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 83 (2-[(*R*)-амино[1-(азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусную кислоту) в виде почти белого твердого вещества (0,11 g, 36% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), эксперимент: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,54 (дд, *J* = 38,1, 13,4 Гц, 1H), 4,39-3,95 (м, 6H), 3,62 (дд, *J* = 37,6, 13,8 Гц, 1H), 3,10-2,86 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,16-1,91 (м, 1H), 1,56-1,41 (м, 2H), 1,31-1,06 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

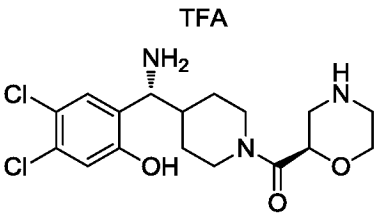
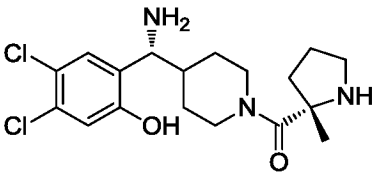
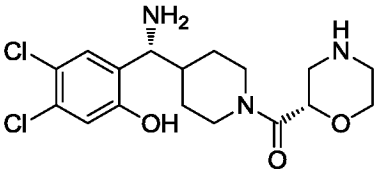
[1045] Соединения, указанные в таблице 1a ниже, были приготовлены способом, аналогичным описанному для соединения 83, начиная с (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые были получены, как описано в настоящем документе, либо которые были приобретены в доступных коммерческих источниках.

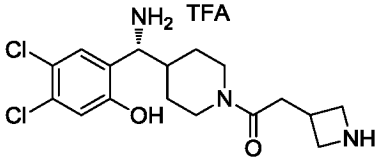
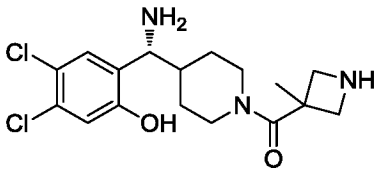
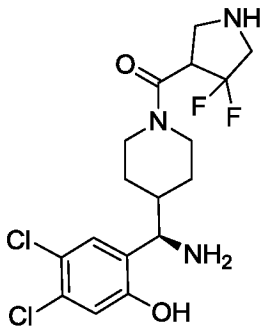
Таблица 1a

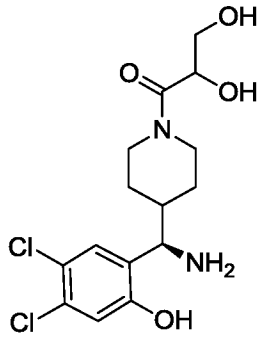
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
88		(*R*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2), эксперимент: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,58 (дд, *J* = 58,3, 13,6 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,95 (дд, *J* = 52,0, 14,0 Г, 1H), 3,28-3,05 (м, 1H), 2,85-2,62 (м, 1H), 2,49-2,34 (м, 1H), 2,20-1,74 (м, 3H), 1,51-1,11 (м, 3H), 1,04 (дт, *J* = 22,6, 7,5 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,91.
89		(*R*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,53 (дд, *J* = 38,2, 13,3 Гц 1H), 4,07 (дд, *J* = 40,2, 13,7 Гц, 1H), 3,88 (т, *J* = 7,9

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			Гц, 1H), 3,28-3,08 (м, 2H), 3,08-2,90 (м, 1H), 2,70-2,51 (м, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,53-1,40 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,39-1,10 (м, 2H).
90		(*R*)-2-амино-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2), эксперимент: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,60 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,50 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,89 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,91-2,70 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,53-1,46 (м, 1H), 1,43 (с, 6H), 1,30-1,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,21.
91		(*S*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 46,3, 13,7 Гц, 1H), 4,44-4,29 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 1H), 3,95 (дд, *J* = 57,5, 13,8 Гц, 1H), 3,27-3,03 (м, 1H), 2,84-2,59 (м, 1H), 2,49-2,33 (м, 1H), 2, 07 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,98-1,74 (м, 2H), 1,53-1,12 (м, 3H), 1,10-0,96 (кв, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,88.
93		(*S*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-4-	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,57 (дд, *J* = 36,2, 13,3

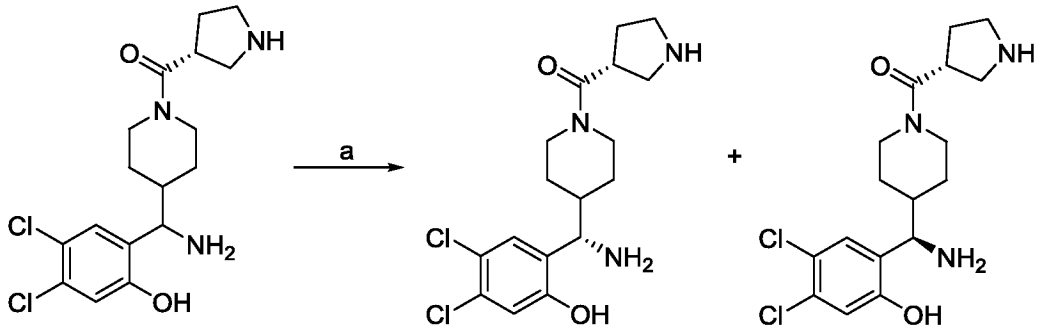
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		метилпентан-1-он	Гц, 1H), 4,09-3,78 (м, 3H), 3,18-2,97 (м, 1H), 2,73-2,48 (м, 1H), 2,12-1,94 (м, 2H), 1,85-1,65 (м, 1H), 1,62-1,45 (м, 1H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,27-1,09 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 6H).
94		(*R*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-4-метилпентан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,56 (дд, *J* = 33,9, 13,4 Гц, 1H), 4,08-3,81 (м, 3H), 3,16-3,00 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,10-1,93 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,52-1,47 (м, 1H), 1,57-1,12 (м, 4H), 1,02-0,85 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,04.
95		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-азетидин-2-ил)метанон	$[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,66-4,45 (м, 2H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,65-3,47 (м, 3H), 3,05-2,57 (м, 3H), 2,50-2,29 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,34-1,14 (м, 2H).
96		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-2-метилпирролидин-2-ил)метанон трифторуксусная	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,76-4,36 (м, 1H), 4,20 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,16-3,82 (м, 1H), 3,30-2,99 (м, 3H), 2,99-2,57 (м, 1H), 2,51-2,00 (м, 6H),

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		кислота	1,70 (с, 3H), 1,51-1,30 (м, 2H), 1,31-1,14 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,93.
97		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-морфолин-2-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,51 (дд, *J* = 41,4, 13,3 Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 40,6, 13,7 Гц, 1H), 3,95-3,78 (м, 2H), 3,71-3,57 (м, 1H), 3,16-2,76 (м, 5H), 2,70-2,53 (м, 1H), 2,11-1,92 (м, 2H), 1,54 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,36-1,09 (м, 2H).
98		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-2-метилпирролидин-2-ил)метанон	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,76-4,06 (м, 2H), 3,89 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,99-2,68 (м, 4H), 2,20-1,60 (м, 6H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,20-1,10 (м, 2H).
99		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-морфолин-2-ил)метанон	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,52 (дд, *J* = 33,7, 13,3 Гц, 1H), 4,34-4,21 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 35,1, 13,6 Гц, 1H), 3,95-3,78 (м, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,96-2,73 (м, 4H), 2,70-2,47 (м, 1H), 1,99 (д, *J* = 13,6 Гц, 2H), 1,58-1,08 (м, 3H).

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
103		(*R*)-1-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(азетидин-3-ил)этанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,67-4,46 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 3H), 4,05-3,82 (м, 3H), 3,30-2,95 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,70-2,50 (м, 1H), 2,42-2,25 (м, 1H), 2,11-1,91 (м, 1H), 1,50-1,00 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,93.
109		(*R*)-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(3-метилазетидин-3-ил)метанон	$[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,52 (дд, *J* = 37,7, 13,1 Гц, 1H), 4,10 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,44 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,14-2,95 (м, 1H), 2,70-2,49 (м, 1H), 2,11-1,91 (д, *J* = 11,3 Гц, 2H), 1,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 3H), 1,49 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 1,37-0,95 (м, 2H).
113		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(4,4-дифторпирролидин-3-ил)метанон	$[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,71-4,47 (м, 1H), 4,22-4,06 (м, 1H), 3,94-3,81 (м, 1H), 3,79-3,63 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,30-3,00 (м, 4H), 2,71-2,42 (м, 1H), 2,13-1,86 (м, 2H), 1,54-1,41 (м, 1H), 1,37-1,08 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -95,44 - -97,21, -104,80- -106,91.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
117		1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он	$[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,68–4,47 (м, 2H), 4,11 (дд, *J* = 40,3, 13,8 Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 1H), 3,76–3,53 (м, 2H), 3,20–2,94 (м, 1H), 2,74–2,55 (м, 1H), 2,16–1,92 (м, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H), 1,41–1,13 (м, 2H).

Пример 146. Соединение 80 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон);
Соединение 84 ((4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон)



Соединение 84 Соединение 80

[1046] Стадия а:

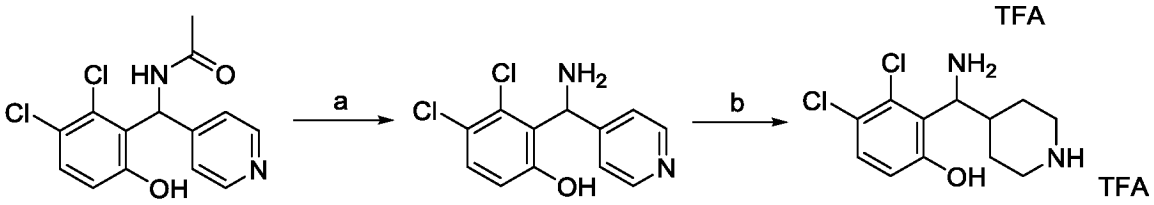
[1047] (4-(Амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон (свободное основание соединения 66, пример 134) (120 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,1%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B в течение 20 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 11,704 мин; RT_2: 17,496 мин; объем вводимой пробы: 1 мл.

[1048] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 80 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон) в виде почти белого твердого вещества (35,8 мг, 30%) на 14,492 мин: ЖХ-МС

(ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 27,3, 12,2 Гц, 1H), 4,11 (дд, *J* = 13,6, 28,5 Гц, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,19-2,88 (м, 5H), 2,68-2,48 (м, 1H), 2,23-1,85 (м, 4H), 1,54-1,06 (м, 3H).

[1049] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 84 ((4-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон) в виде почти белого твердого вещества (37,4 мг, 31%) на 19,856 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), эксперимент: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 27,3, 12,2 Гц, 1H), 4,11 (дд, *J* = 13,6, 28,5 Гц, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,19-2,88 (м, 5H), 2,68-2,48 (м, 1H), 2,23-1,85 (м, 4H), 1,54-1,06 (м, 3H).

Пример 147. Соединение 86 (2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол бис(трифторуксусная кислота)



Соединение 86

[1050] Стадия a:

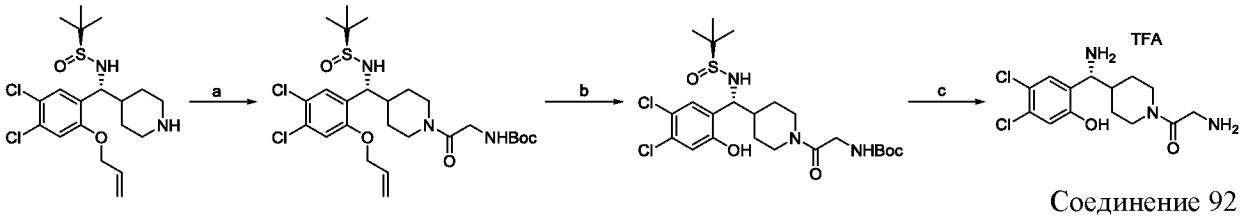
[1051] Смесь *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида (промежуточное соединение 64, пример 64) (0,20 г, 0,65 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 6 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре 100 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол в виде светло-желтого твердого вещества (0,16 г, неочищенного), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 269, 271 (3 : 2), эксперимент: 269, 271 (3 : 2).

[1052] Стадия b:

[1053] В раствор 2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенола (0,16 г, 0,60 ммоль) в MeOH (7 мл) при комнатной температуре добавляли PtO_2 (30 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 30 °C в атмосфере водорода (50 атм) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 мм Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм;

подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 38% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,18 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 86 (2-[амино(пиперидин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол бис(трифторуксусную кислоту)) в виде пурпурного твердого вещества (25 мг, 8% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 275, 277 (3 : 2), эксперимент: 275, 277 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 (дд, *J* = 8,9, 1,3 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,73 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,55 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,39 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,06 (тд, *J* = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,94 (тд, *J* = 12,4, 4,5 Гц, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 1,76-1,63 (м, 1H), 1,63-1,46 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,00 (д, *J* = 3,0 Гц).

Пример 148. Соединение 92 (2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 92

[1054] Стадия a:

[1055] В раствор 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (0,30 г, 1,74 ммоль) и HATU (0,66 г, 1,74 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,25 г, 0,58 ммоль) и Et_3N (0,18 г, 1,74 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил (2-(4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат в виде желтого масла (0,19 г, 54%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), эксперимент: 576, 578 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,13–6,01 (м, 1H), 5,54–5,29 (м, 4H), 4,65–

4,52 (м, 3H), 4,49 (с, 2H), 3,94–3,80 (м, 2H), 3,08–2,82 (м, 1H), 2,64–2,39 (м, 1H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,57–1,19 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,16 (с, 9H).

[1056] Стадия b:

[1057] В раствор *трет*-бутил (2-(4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфонамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (0,19 г, 0,33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (33 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли $NaBH_4$ (19 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *трет*-бутил (2-(4-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфонамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 536, 538 (3 : 2), эксперимент: 536, 538 (3 : 2).

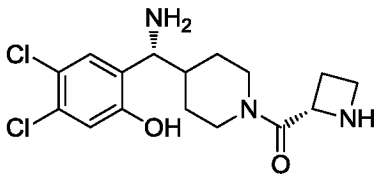
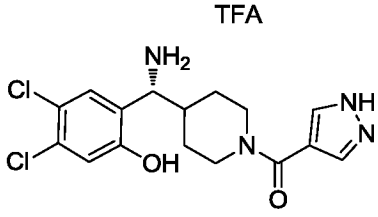
[1058] Стадия c:

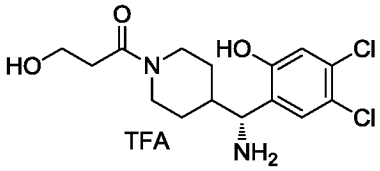
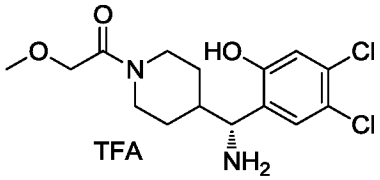
[1059] В раствор *трет*-бутил (2-(4-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((*S*)-1,1-диметилэтилсульфонамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10 % B до 13 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 5,57 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 92 (2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]этан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти

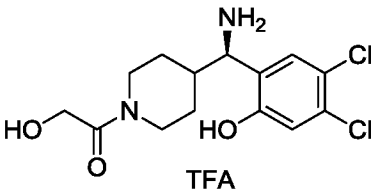
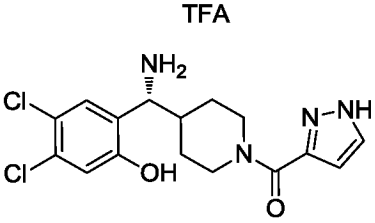
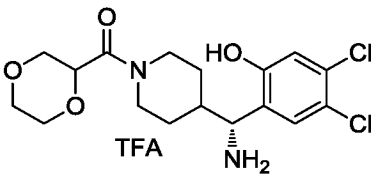
белого твердого вещества (20 мг, 14 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 332, 334 (3 : 2), эксперимент: 332, 334 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 35,7, 13,5 Гц, 1H), 3,93–3,74 (м, 2H), 3,45 (дд, *J* = 10,9, 3,7 Гц, 2H), 3,08–2,85 (м, 1H), 2,70–2,56 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,58–1,46 (м, 1H), 1,34–1,10 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,04.

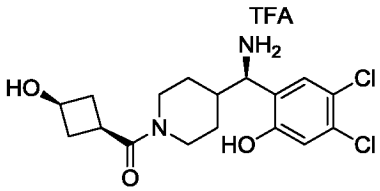
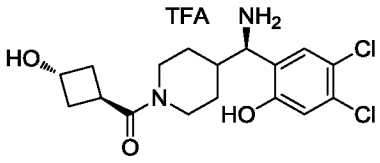
[1060] Соединения в Табл. 1b ниже получали аналогично описанию для соединения 92, начиная с (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

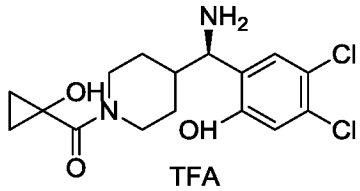
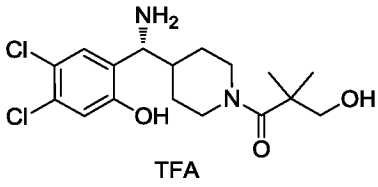
Таблица 1b

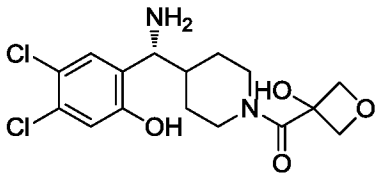
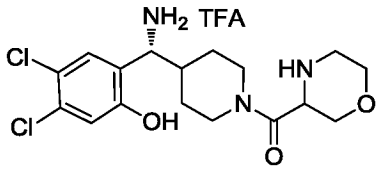
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
100		2-[(*R*)-амино([1-[(2*S*)-азетидин-2-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,54 (дд, *J* = 37,5, 13,3 Гц, 2H), 3,89 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,67–3,42 (м, 3H), 3,05–2,85 (м, 1H), 2,85–2,57 (м, 2H), 2,44–2,28 (м, 1H), 1,98 (дд, *J* = 28,7, 12,8 Гц, 2H), 1,56–1,40 (м, 1H), 1,35–1,08 (м, 2H).
131		2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,81–4,25 (м, 2H), 4,18 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,26-2,58 (м, 2H), 2,54–2,33 (м, 1H), 2,16–1,89 (м, 1H), 1,52–1,16 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц,

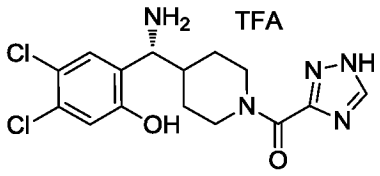
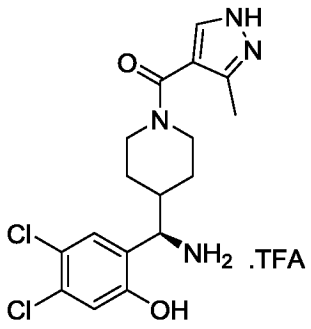
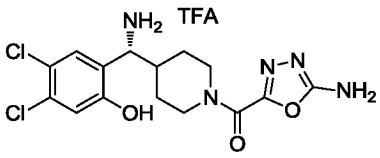
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			CD_3OD) δ -77,19.
133		1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,61 (дд, *J* = 54,0, 13,9 Гц, 1H), 4,21–3,96 (м, 2H), 3,82 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,18–2,85 (м, 1H), 2,72–2,50 (м, 3H), 2,45–2,32 (м, 1H), 1,99 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,43–1,11 (м, 3H).
134		1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-метоксиэтан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47–7,41 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 55,0, 13,5 Гц, 1H), 4,23–4,08 (м, 3H), 3,92 (дд, *J* = 61,8, 14,0 Гц, 1H), 3,40 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 3,14–2,94 (м, 1H), 2,64 (дт, *J* = 43,2, 12,9 Гц, 1H), 2,36 (с, 1H), 2,01 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,45–1,10 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,10.

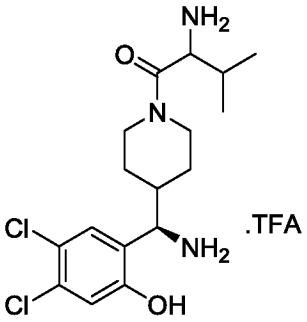
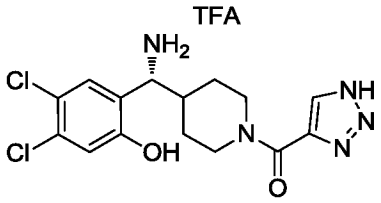
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
135		1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 54,9, 13,4 Гц, 1H), 4,26–4,11 (м, 3H), 3,80 (дд, *J* = 58,4, 13,8 Гц, 1H), 3,02 (дт, *J* = 46,2, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 44,0, 12,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 1H), 2,00 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,42–1,11 (м, 3H).
136		2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,81–4,45 (м, 2H), 4,18 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,26–2,99 (м, 1H), 2,97–2,71 (м, 1H), 2,49–2,32 (м, 1H), 2,14–1,91 (м, 1H), 1,51–1,19 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.
137		2-[(*R*)-амино[1-(1,4-диоксан-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,64–4,35 (м, 2H), 4,27–4,04 (м, 2H), 3,90–3,65 (м, 6H), 3,07 (дт, *J* = 68,2, 13,3 Гц, 1H), 2,62 (дт, *J* = 29,9, 12,8 Гц, 1H), 2,42–2,31 (м, 1H), 2,01

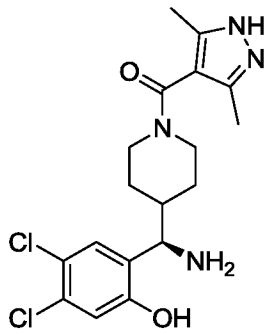
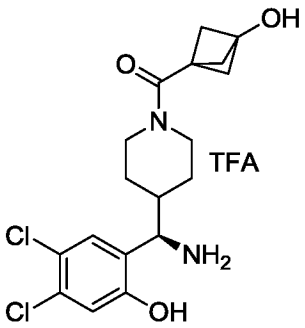
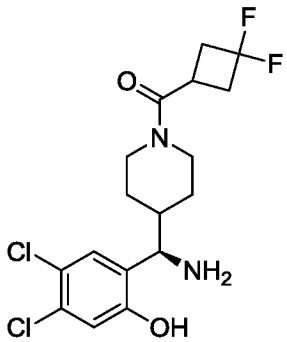
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			(т, J = 13,9 Гц, 1H), 1,42–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,12.
138		2-[(*R*)-амино([1-[(1*S*,3*S*)-3-гидроксициклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,55 (дд, J = 54,1, 13,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J = 15,3, 9,5 Гц, 2H), 3,94 (дд, J = 53,6, 14,2 Гц, 1H), 3,01 (дт, J = 45,2, 13,3 Гц, 1H), 2,90–2,75 (м, 1H), 2,66 (т, J = 12,9 Гц, 1H), 2,59–2,42 (м, 2H), 2,42–2,28 (м, 1H), 2,18–1,93 (м, 3H), 1,41–1,20 (м, 2H), 1,20–1,02 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,00.
139		2-[(*R*)-амино([1-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 55,5, 13,6 Гц, 1H), 4,37–4,21 (м, 1H), 4,21–4,08 (м, 1H), 3,83 (дд, J = 52,6, 13,7 Гц, 1H), 3,29–3,19 (м, 1H), 3,01 (дт, J = 46,0, 13,0 Гц, 1H), 2,74–2,43 (м, 3H), 2,35 (с, 1H), 2,19 (с, 2H),

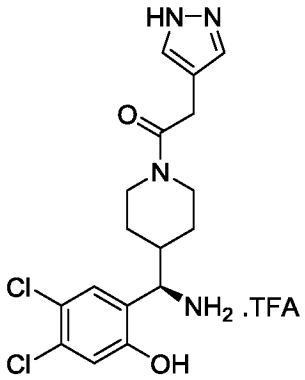
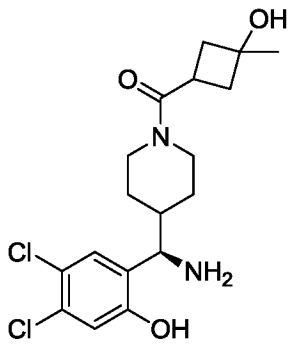
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			1,99 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 29,6 Гц, 2H), 1,22–1,06 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.
140	 TFA	2-[(*R*)-амино[1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,75–4,40 (м, 2H), 4,17 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,14–2,67 (м, 2H), 2,38 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,49–1,31 (м, 2H), 1,31–1,13 (м, 1H), 1,08–0,99 (м, 2H), 0,94–0,84 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,07.
142	 TFA	1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,57 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,84 (q, J = 13,5 Гц, 2H), 2,45–2,30 (м, 1H), 2,00 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,43–1,30 (м, 2H), 1,30–1,09 (м, 7H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

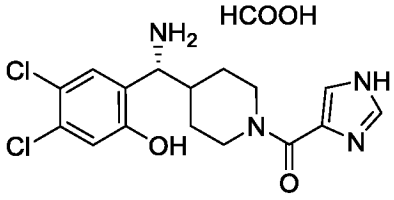
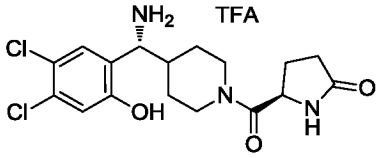
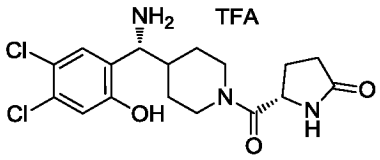
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
143		3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксетан-3-ол	$[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,10–4,94 (м, 2H), 4,67–4,36 (м, 3H), 3,89 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,66 (дд, *J* = 40,2, 13,5 Гц, 1H), 2,98 (дт, *J* = 27,4, 12,9 Гц, 1H), 2,65 (дт, *J* = 27,9, 12,6 Гц, 1H), 2,07–1,87 (м, 2H), 1,51–1,40 (м, 1H), 1,40–1,04 (м, 2H).
144		2-[(*R*)-амино[1-(морфолин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,72–4,42 (м, 2H), 4,20 (дд, *J* = 26,6, 10,0 Гц, 2H), 4,05 (д, *J* = 12,9 Гц, 2H), 3,96–3,71 (м, 2H), 3,71–3,49 (м, 1H), 3,40–3,35 (м, 1H), 3,29–3,04 (м, 1H), 2,72 (дт, *J* = 54,2, 12,9 Гц, 1H), 2,43 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 2,14–2,00 (м, 1H), 1,56–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

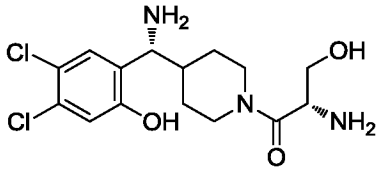
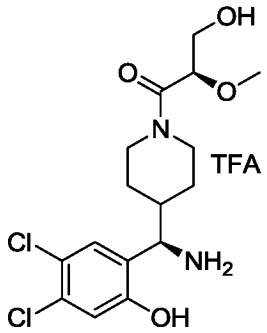
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
152		(*R*)-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 370, 372 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,87–4,27 (м, 2H), 4,19 (дд, *J* = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,29–2,96 (м, 1H), 2,96–2,70 (м, 1H), 2,55–2,34 (м, 1H), 2,18–1,92 (м, 1H), 1,58–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,34.
153		2-[(*R*)-амино[1-(3-метил-1*H*-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,65 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,30–4,15 (м, 3H), 3,01–2,82 (м, 2H), 2,47–2,42 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,02 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,50–1,29 (м, 2H), 1,28–1,14 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,18.
155		2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксус	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,16 (дд, *J* = 53,4, 13,8 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 53,4, 13,6 Гц, 1H), 4,18 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,31–3,10 (м, 1H), 2,86 (дт, *J* =

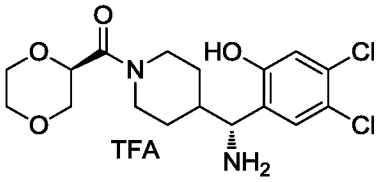
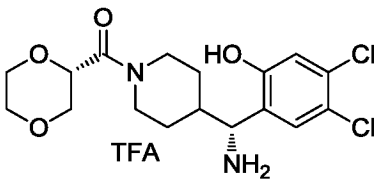
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		ная кислота	42,8, 12,5 Гц, 1H), 2,53–2,39 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 1H), 1,59–1,17 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,21.
156		2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-метилбутан-1-он трифторуксусная кислота	[M + H]$^+$: 374, 376 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,48–7,41 (м, 1H), 7,14–7,05 (м, 1H), 4,73–4,48 (м, 1H), 4,39–4,28 (м, 1H), 4,28–4,13 (м, 1H), 4,00 (дд, *J* = 57,0, 14,0 Гц, 1H), 3,27–3,03 (м, 1H), 2,72 (дт, *J* = 45,2, 12,9 Гц, 1H), 2,48–2,34 (м, 1H), 2,23–1,99 (м, 2H), 1,52–1,17 (м, 2H), 1,16–0,91 (м, 7H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,94.
157		2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	[M + H]$^+$: 370, 372 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,85–4,58 (м, 2H), 4,22–4,16 (м, 1H), 3,29–3,07 (м, 1H), 2,85 (дт, *J* = 43,2, 12,7 Гц, 1H), 2,55–2,35 (м, 1H), 2,14–1,97 (м, 1H), 1,55–1,18 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

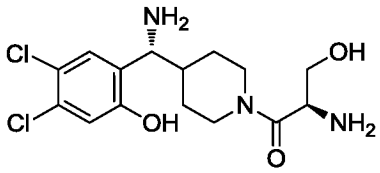
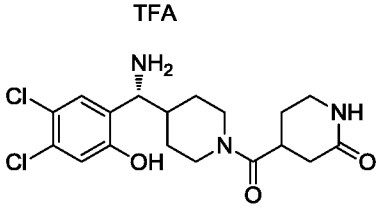
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
159		2-[(*R*)-амино[1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 397, 399, (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,01–3,58 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,15–1,91 (м, 3H), 1,61–1,01 (м, 6H).
160		3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]бицикло[1,1,1]пентан-1-ол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,56–4,52 (м, 1H), 4,19–4,15 (м, 1H), 3,79–3,74 (м, 1H), 3,61 (д, *J* = 17,8 Гц, 1H), 2,91 (д, *J* = 17,0 Гц, 1H), 2,68–2,63 (м, 1H), 2,44–2,36 (м, 1H), 2,03 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,58–1,54 (м, 3H), 1,43–1,36 (м, 3H), 1,24–1,20 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.
161		2-[(*R*)-амино[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 393, 395 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (дд, *J* = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, *J* = 3,0, 1,2 Гц, 1H), 4,66–4,42 (м, 1H), 3,98–3,73 (м, 2H), 3,29–3,18 (м, 1H), 3,10–2,91 (м, 1H), 2,90–2,71 (м, 4H), 2,62–2,85 (м, 1H), 2,02 (дд, *J* = 22,2, 11,7 Гц,

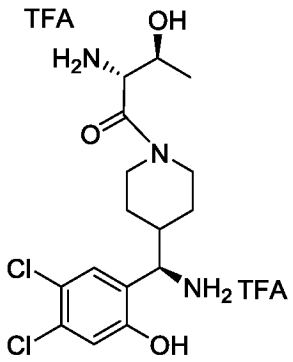
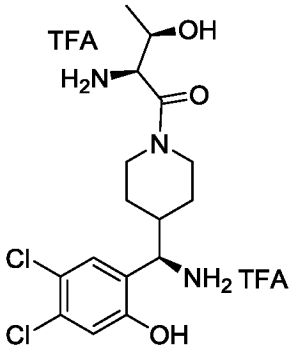
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			2H), 1,47 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 1,20 (м, J = 24,6, 15,9, 8,1 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -84,05, -84,56, -98,03, -98,55.
162		1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-(1*H*-пиразол-4-ил)этан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (с, 2H), 7,42 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,60 (дд, J = 53,2, 13,5 Гц, 1H), 4,27–3,98 (м, 2H), 3,80–3,53 (м, 2H), 3,08 (дт, J = 42,9, 12,3 Гц, 1H), 2,76–2,25 (м, 2H), 2,01–1,97 (м, 1H), 1,48–0,91 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ-77,30, -77,81.
163		2-[(*R*)-амино[1-(3-гидрокси-3-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 39,3, 13,2 Гц, 1H), 4,01–3,74 (м, 2H), 3,09–2,82 (м, 2H), 2,58–2,50 (м, 1H), 2,34–2,14 (м, 4H), 2,06–1,99 (м, 2H), 1,46 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 8,5 Гц, 3H), 1,26–1,04 (м, 2H).

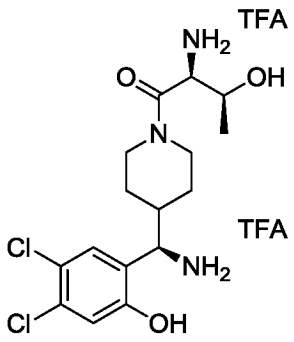
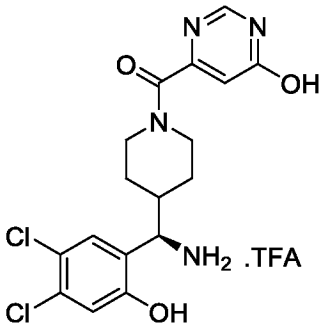
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
164		2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-имидазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол метановая кислота	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,78–4,50 (м, 2H), 4,18 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,20–2,68 (м, 2H), 2,51–2,30 (м, 1H), 2,14–1,85 (м, 1H), 1,51–1,07 (м, 3H).
165		(5*R*)-5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,75–4,44 (м, 2H), 4,18 (дд, *J* = 14,5, 9,8 Гц, 1H), 4,00 (дд, *J* = 55,7, 14,0 Гц, 1H), 3,24–2,98 (м, 1H), 2,79–2,55 (м, 1H), 2,53–2,42 (м, 1H), 2,42–2,28 (м, 3H), 2,10–1,90 (м, 2H), 1,45–1,01 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,05.
166		(5*S*)-5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,79–4,43 (м, 2H), 4,26–4,07 (м, 1H), 4,07–3,82 (м, 1H), 3,12 (дт, *J* = 36,4,

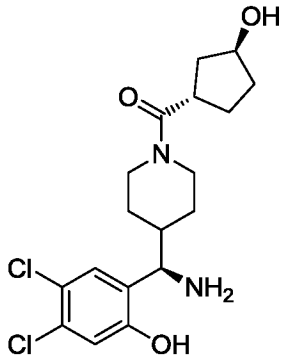
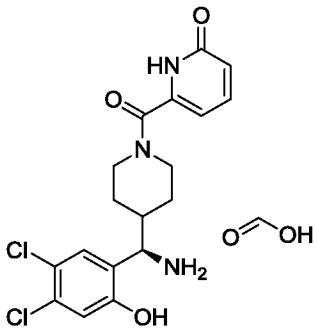
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		трифторуксусная кислота	13,1 Гц, 1H), 2,72 (тд, *J* = 13,0, 2,8 Гц, 1H), 2,56–2,44 (м, 1H), 2,44–2,30 (м, 3H), 2,09–1,92 (м, 2H), 1,49–1,03 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.
167		(2*S*)-2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксипропан-1-он	$[M + H]^+$: 362, 364 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,60 (дд, *J* = 45,2, 13,4 Гц, 1H), 4,09 (дд, *J* = 36,5, 13,7 Гц, 1H), 3,98–3,83 (м, 2H), 3,70–3,57 (м, 1H), 3,57–3,47 (м, 1H), 3,16–2,89 (м, 1H), 2,62 (дт, *J* = 24,9, 12,6 Гц, 1H), 2,08–1,89 (м, 2H), 1,50 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,40–1,07 (м, 2H).
168		(2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2-метоксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,62–4,45 (м, 1H), 4,43–4,09 (м, 3H), 3,76–3,66 (м, 2H), 3,37 (д, *J* = 13,6 Гц, 3H), 3,20–3,02 (м, 1H), 2,64 (дд, *J* = 44,4, 12,8 Гц, 1H), 2,39 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,45–1,13 (м, 3H). ^{19}F

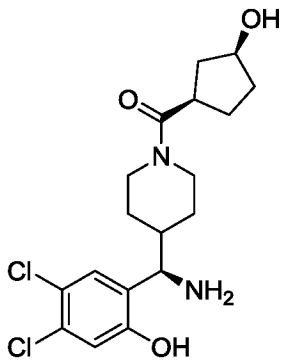
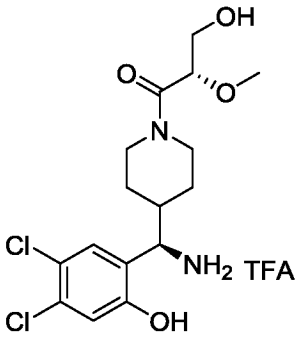
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,07.
169		2-[(*R*)-амино([1-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,46–4,34 (м, 1H), 4,25–4,00 (м, 2H), 3,91–3,57 (м, 6H), 3,07 (дт, *J* = 68,1, 12,9 Гц, 1H), 2,73–2,53 (м, 1H), 2,45–2,36 (м, 1H), 2,10–1,98 (м, 1H), 1,44–1,06 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,12.
170		2-[(*R*)-амино([1-[(2*S*)-1,4-диоксан-2-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,46–4,34 (м, 1H), 4,25–4,00 (м, 2H), 3,91–3,57 (м, 6H), 3,07 (дт, *J* = 68,1, 12,9 Гц, 1H), 2,73–2,53 (м, 1H), 2,45–2,36 (м, 1H), 2,02 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 1,44–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,10.

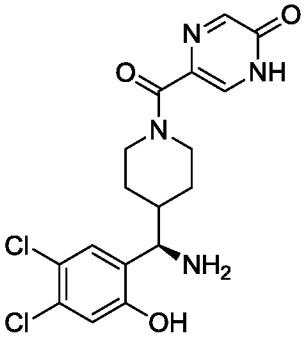
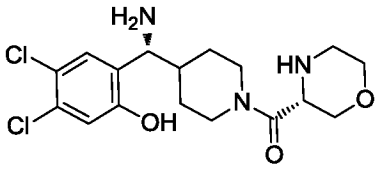
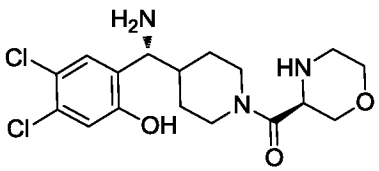
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
171		(2*R*)-2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксипропан-1-он	$[M + H]^+$: 362, 364 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 30,5, 13,4 Гц, 1H), 4,09 (дд, *J* = 39,2, 13,5 Гц, 1H), 3,91 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,68–3,45 (м, 2H), 3,18–2,94 (м, 1H), 2,62 (дт, *J* = 37,9, 13,0 Гц, 1H), 2,14–1,92 (м, 2H), 1,49 (т, *J* = 16,0 Гц, 1H), 1,42–1,09 (м, 2H).
172	TFA 	4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (дд, *J* = 54,1, 13,5 Гц, 1H), 4,23–3,97 (м, 2H), 3,32–3,23 (м, 3H), 3,12 (дт, *J* = 46,4, 13,2 Гц, 1H), 2,75–2,51 (м, 1H), 2,51–2,31 (м, 3H), 2,09–1,75 (м, 3H), 1,50–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,13.

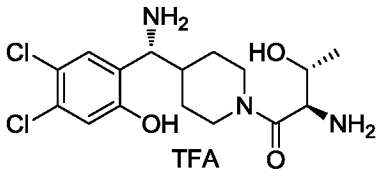
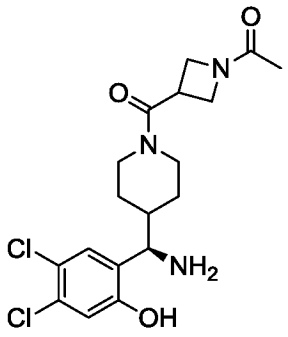
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
173		(2*R*,3*S*)-2-амино-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксибутан-1-он бис(трифторуксусная кислота)	$[M + 1]^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (дд, *J* = 53,7, 13,5 Гц, 1H), 4,40 (дд, *J* = 47,5, 4,9 Гц, 1H), 4,28–3,84 (м, 3H), 3,23–3,10 (м, 1H), 2,85–2,60 (м, 1H), 2,55–2,32 (м, 1H), 2,07 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,57–1,03 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,91.
174		(2*S*,3*R*)-2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксибутан-1-он бис(трифторуксусная кислота)	$[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 44,5, 13,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, *J* = 38,4, 5,2 Гц, 1H), 4,24–3,96 (м, 3H), 3,32–2,99 (м, 1H), 2,83–2,59 (м, 1H), 2,50–2,36 (м, 1H), 2,17–2,01 (м, 1H), 1,52–1,07 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,90.

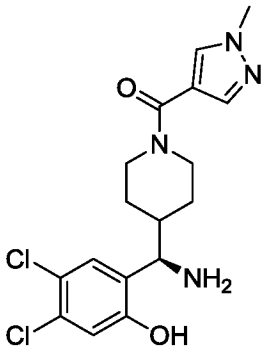
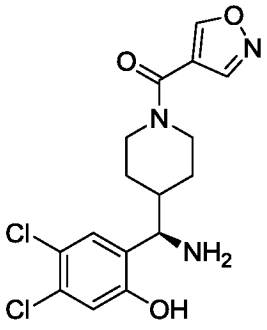
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
175		(2*S*,3*S*)-2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксибутан-1-он бис-трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 53,7, 13,5 Гц, 1H), 4,40 (дд, *J* = 47,5, 4,9 Гц, 1H), 4,28–3,84 (м, 3H), 3,23–3,10 (м, 1H), 2,85–2,60 (м, 1H), 2,55–2,32 (м, 1H), 2,07 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,57–1,03 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,23.
176		(*R*)-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(6-гидроксипиримидин-4-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (дд, *J* = 11,0, 1,1 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, *J* = 11,2, 1,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, *J* = 52,9, 14,0 Гц, 1H), 4,27–4,12 (м, 1H), 3,83 (дд, *J* = 53,3, 14,0 Гц, 1H), 3,21–2,96 (м, 1H), 2,95–2,70 (м, 1H), 2,52–2,32 (м, 1H), 2,18–1,86 (м, 1H), 1,54–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,10.

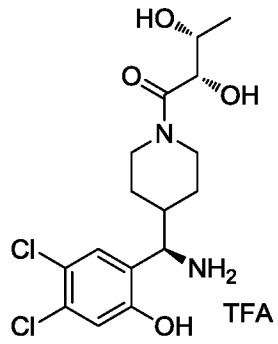
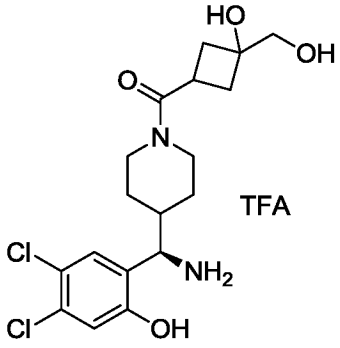
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
177		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксициклопентил)метанон изомер 1	$[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,58 (дд, *J* = 41,3, 13,4 Гц, 1H), 4,39–4,33 (м, 1H), 4,12 (дд, *J* = 40,2, 13,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, *J* = 8,1, 5,4 Гц, 1H), 3,20–2,91 (м, 1H), 2,73–2,43 (м, 1H), 2,25–1,87 (м, 5H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,54–1,36 (м, 1H), 1,37–0,82 (м, 3H).
178		(*R*)-6-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2(1*H*)-он метановая кислота	$[M + H]^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,39 (с, 1 H), 7,04 (с, 1H), 6,62 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,50 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 49,2 Гц, 1H), 4,12 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,79 (д, *J* = 41,1 Гц, 1H), 3,16 (д, *J* = 44,1 Гц, 1H), 2,83 (д, *J* = 39,7 Гц, 1H), 2,33 (д, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2,18–1,91 (м, 1H), 1,56–1,12 (м, 3H).

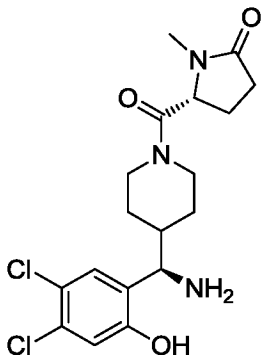
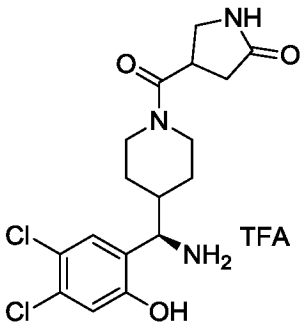
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
179		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксициклопентил)метанон изомер 2	$[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 43,9, 13,2 Гц, 1H), 4,36 (м, *J* = 7,9, 5,4, 2,6 Гц, 1H), 4,13 (дд, *J* = 42,6, 13,8 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 8,3, 5,3 Гц, 1H), 3,29 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,21–2,93 (м, 1H), 2,65–2,54 (м, 1H), 2,24–1,87 (м, 5H), 1,87–1,57 (м, 3H), 1,54–1,34 (м, 1H), 1,31–1,11 (м, 2H).
185		(2*S*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2-метоксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,43–4,09 (м, 3H), 3,76–3,66 (м, 2H), 3,37 (д, *J* = 13,6 Гц, 3H), 3,02 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 2,64 (дд, *J* = 44,4, 12,8 Гц, 1H), 2,39 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,45–1,13 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

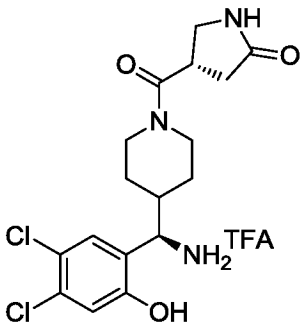
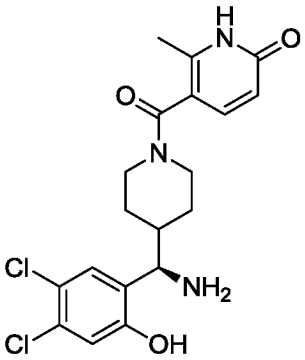
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
186		(*R*)-5-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиразин-2(1*H*)-он	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,330 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,70–4,20 (м, 2H), 4,01 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,10–2,66 (м, 2H), 2,29–2,11 (м, 1H), 2,0–1,92 (м, 1H), 1,50–1,18 (м, 3H).
194		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-морфолин-3-ил)метанон	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, *J* = 39,4, 13,0 Гц, 1H), 4,14–3,86 (м, 4H), 3,77 (т, *J* = 10,3 Гц, 1H), 3,55–3,45 (м, 1H), 3,44–3,32 (м, 1H), 3,16–2,90 (м, 3H), 2,60 (дт, *J* = 28,6, 12,9 Гц, 1H), 2,14–1,94 (м, 2H), 1,49 (дд, *J* = 26,0, 13,0 Гц, 1H), 1,32–1,09 (м, 2H).
195		(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-морфолин-3-ил)метанон	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, *J* = 39,4, 13,0 Гц, 1H), 4,14–3,86 (м, 4H), 3,77 (т, *J* = 10,3 Гц, 1H), 3,55–3,45 (м, 1H),

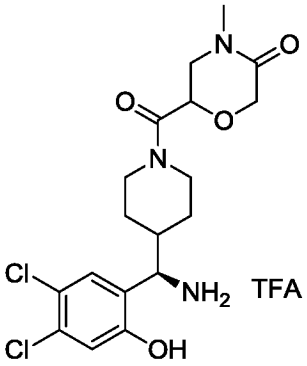
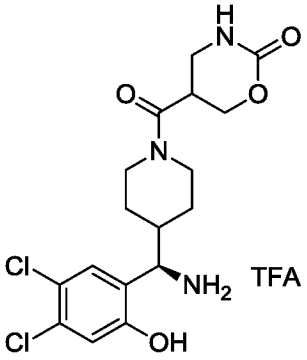
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			3,44–3,32 (м, 1H), 3,16–2,90 (м, 3H), 2,60 (дт, *J* = 28,6, 12,9 Гц, 1H), 2,14–1,94 (м, 2H), 1,49 (дд, *J* = 26,0, 13,0 Гц, 1H), 1,32–1,09 (м, 2H).
199		(2*R*,3*R*)-2-амино-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидроксибутан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,50-7,42 (м, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 53,5, 13,6 Гц, 1H), 4,42 (дд, *J* = 5,0, 2,6 Гц, 1H), 4,30–4,12 (м, 2H), 4,11–3,92 (м, 1H), 3,17 (дт, *J* = 27,0, 12,6 Гц, 1H), 2,82–2,58 (м, 1H), 2,42 (т, *J* = 10,3 Гц, 1H), 2,09 (дд, *J* = 29,6, 13,2 Гц, 1H), 1,47–1,10 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,85.
200		1-(3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-1-ил)этан-1-он	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32–7,11 (м, 1H), 6,87 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 38,0, 13,5 Гц, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,27–3,96 (м, 2H), 3,96–3,80 (м, 1H), 3,80–3,50 (м, 2H), 3,03 (дт, *J* = 27,5, 12,9 Гц, 1H), 2,64 (дт, *J* = 28,7, 13,0 Гц, 1H), 2,12–1,92

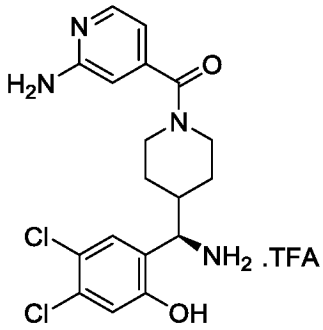
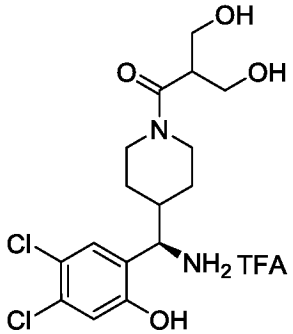
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			(м, 2H), 1,88 (т, *J* = 2,7 Гц, 3H), 1,58–1,35 (м, 1H), 1,35–0,99 (м, 2H).
203		(*R*)-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метанон	$[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,74–4,47 (м, 1H), 4,37–4,15 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,29–2,90 (м, 1H), 2,89–2,61 (м, 1H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,57–1,41 (м, 1H), 1,36–1,16 (м, 2H).
205		2-[(*R*)-амино[1-(1,2-оксазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 370, 372 (3 : 2) ; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,99 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,30 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 4,17–3,90 (м, 1H), 2,83 (дтд, *J* = 44,9, 13,1, 2,7 Гц, 2H), 2,28–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 1H), 1,50–1,12 (м, 3H).

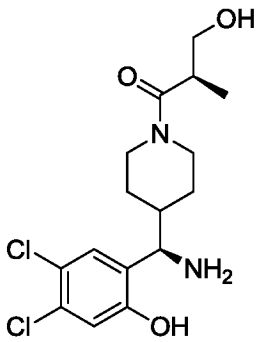
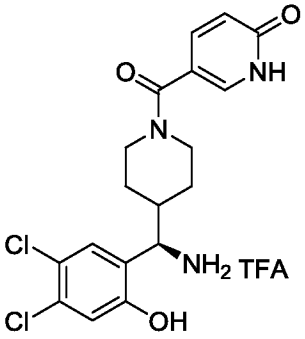
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
208		1-(4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксибутан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,72–4,44 (м, 1H), 4,35–4,02 (м, 3H), 3,97–3,83 (м, 1H), 3,21–2,90 (м, 1H), 2,67 (дт, *J* = 44,0, 13,0 Гц, 1H), 2,44–2,30 (м, 1H), 2,05–1,94 (м, 1H), 1,44–1,26 (м, 2H), 1,26–1,10 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,04.
213		2-[(*R*)-амино([1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутанекарбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,56 (дд, *J* = 54,6, 13,5 Гц, 1H), 4,15 (дд, *J* = 15,3, 9,9 Гц, 1H), 3,97–3,70 (м, 1H), 3,58–3,47 (м, 1H), 3,43 (д, *J* = 2,8 Гц, 2H), 3,14–2,81 (м, 1H), 2,61 (дт, *J* = 43,8, 13,0 Гц, 1H), 2,49–2,28 (м, 3H), 2,28–2,07 (м, 2H), 2,04–1,91 (м, 1H), 1,41–1,03 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,97.

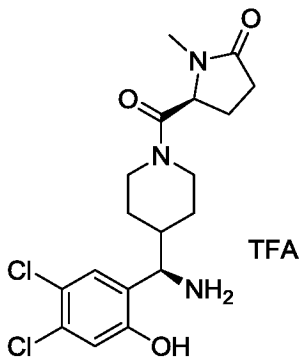
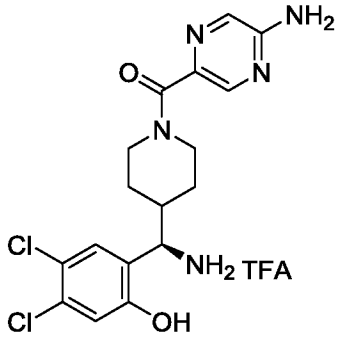
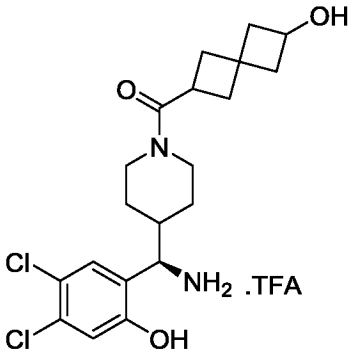
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
216		(5*R*)-5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,77–4,46 (м, 2H), 4,11–3,85 (м, 2H), 3,21–2,96 (м, 1H), 2,82–2,75 (д, *J* = 8,1 Гц, 3H), 2,73–2,54 (м, 1H), 2,54–2,22 (м, 3H), 2,18–1,97 (м, 2H), 1,97–1,82 (м, 1H), 1,61–1,40 (м, 1H), 1,43–1,08 (м, 2H).
223		4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (дд, *J* = 4,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (дд, *J* = 53,4, 13,5 Гц, 1H), 4,23–3,92 (м, 2H), 3,83–3,64 (м, 1H), 3,63–3,44 (м, 2H), 3,25–3,00 (м, 1H), 2,77–2,49 (м, 3H), 2,47–2,30 (м, 1H), 2,12–1,91 (м, 1H), 1,45–1,04 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,15.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
224		(4*S*)-4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 51,6, 13,5 Гц, 1H), 4,22–3,93 (м, 2H), 3,84–3,65 (м, 1H), 3,65–3,45 (м, 2H), 3,11 (дт, *J* = 40,1, 13,5 Гц, 1H), 2,80–2,50 (м, 3H), 2,46–2,28 (м, 1H), 2,03 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,48–1,04 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,16.
230		(*R*)-5-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)-6-метилпиридин-2(1*H*)-он	$[M + H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,26 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,22 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,33 (д, *J* = 55,9 Гц, 1H), 3,85 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,60–3,35 (м, 1H), 3,01–2,76 (м, 1H), 2,72–2,54 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,94–1,63 (м, 2H), 1,47–1,25 (м, 1H), 1,26–0,92 (м, 2H).

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
268		6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4,82–4,66 (м, 1H), 4,55 (дд, *J* = 56,0, 13,2 Гц, 1H), 4,32–4,17 (м, 1H), 4,17–4,11 (м, 1H), 4,03 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 3,80–3,70 (м, 1H), 3,49–3,36 (м, 2H), 3,24–3,06 (м, 1H), 3,02 (д, *J* = 3,9 Гц, 3H), 2,81–2,56 (м, 1H), 2,45–2,31 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 1H), 1,48–1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,21.
279		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,57 (дд, *J* = 54,3, 13,7 Гц, 1H), 4,43–4,25 (м, 2H), 4,25–3,97 (м, 2H), 3,55–3,36 (м, 3H), 3,21–2,97 (м, 1H), 2,78–2,51 (м, 1H), 2,51–2,25 (м, 1H), 2,15–1,89 (м, 1H), 1,48–1,01 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,21 (д, *J* = 18,8 Гц).

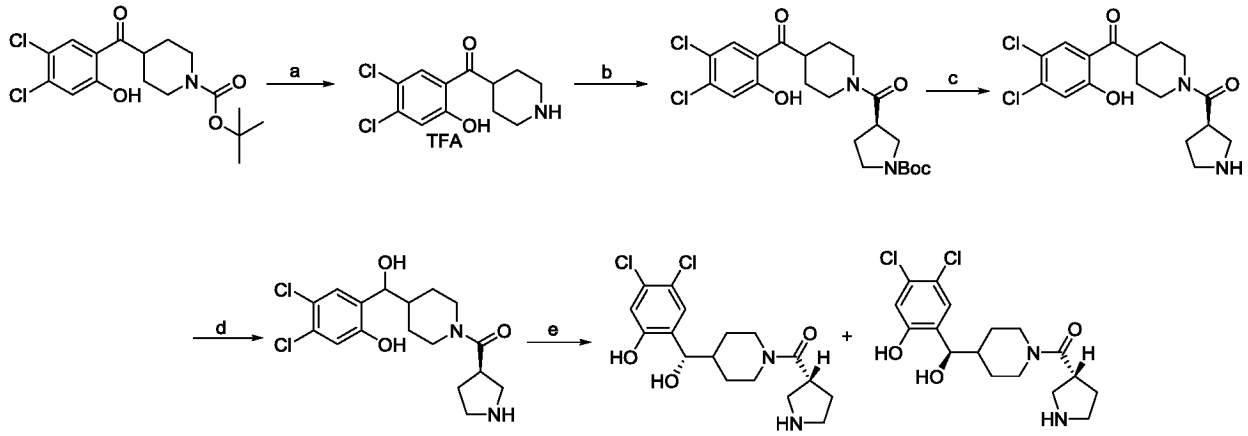
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
301		2-[(*R*)-амино[1-(2-аминопиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 395, 397 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (дд, *J* = 12,6, 6,5 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,91–6,79 (м, 1H), 4,64 (дд, *J* = 55,3, 13,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J* = 18,2, 9,7 Гц, 1H), 3,68 (дд, *J* = 48,4, 13,8 Гц, 1H), 3,17 (дт, *J* = 46,3, 13,1 Гц, 1H), 2,86 (дт, *J* = 43,3, 12,8 Гц, 1H), 2,55–2,35 (м, 1H), 2,05 (дд, *J* = 53,9, 12,9 Гц, 1H), 1,57–1,16 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.
303		1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,66 (дд, *J* = 55,1, 13,5 Гц, 1H), 4,36–4,10 (м, 2H), 3,78–3,59 (м, 4H), 3,28–3,02 (м, 2H), 2,63 (дт, *J* = 44,6, 12,9 Гц, 1H), 2,39 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,01 (т, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,47–1,12 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,82.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
304		(2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он	$[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,61 (дд, *J* = 35,9, 13,3 Гц, 1H), 4,15 (дд, *J* = 39,2, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,72 (дт, *J* = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 3,50 (тд, *J* = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 3,06 (дт, *J* = 21,4, 13,2 Гц, 2H), 2,71–2,47 (м, 1H), 2,14–1,92 (м, 2H), 1,49 (дд, *J* = 26,4, 13,2 Гц, 1H), 1,39–1,13 (м, 2H), 1,06 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).
305		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,2-дихлорпиридин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76–7,59 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,56 (дд, *J* = 9,3, 0,8 Гц, 1H), 4,56–4,00 (м, 2H), 4,18 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,16–2,76 (м, 2H), 2,50–2,30 (м, 1H), 2,07–1,96 (м, 1H), 1,54–1,01 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,36.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
306		(*S*)-5-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4,77–4,37 (м, 2H), 4,18 (дд, *J* = 25,5, 9,8 Гц, 1H), 3,94 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,21–3,03 (м, 1H), 2,85–2,59 (м, 4H), 2,49–2,23 (м, 4H), 2,14–1,96 (м, 1H), 1,96–1,82 (м, 1H), 1,54–1,02 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,17.
307		2-[(*R*)-амино[1-(5-аминопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,76–4,32 (м, 2H), 4,19 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,21–2,70 (м, 2H), 2,46–2,38 (м, 1H), 2,11–1,93 (с, 1H), 1,49–1,33 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,36.
320		6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]спиро[3,3]гептан-2-	[M +1]+: 413, 415 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,42 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,53 (дд, J = 55,0, 13,4 Гц, 1H), 4,22–4,01 (м, 2H), 3,84 (дд, J = 53,4, 13,9 Гц, 1H),

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		ол трифторуксусная кислота	3,32–3,22 (м, 1H), 3,09–2,84 (м, 1H), 2,72–2,43 (м, 2H), 2,40–2,08 (м, 6H), 2,03–1,82 (м, 3H), 1,38–0,98 (м, 3H); 19F ЯМР (376 МГц, CD3OD) δ -77,20.

Пример 149. Соединение 101 (4,5-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол);
соединение 116 (4,5-дихлор-2-[(*R*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол); и
соединение 115 (4,5-дихлор-2-[(*S*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол)



[1061] Стадия a:

[1062] В раствор *трет*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,14 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (2 мл, 26,93 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 274, 276 (3 : 2), эксперимент: 274, 276 (3 : 2).

[1063] Стадия b:

[1064] К раствору карбонилдиимидазола (0,25 г, 1,57 ммоль) и (3*R*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,39 г, 1,80 ммоль) в ДМФА 2 (мл) добавляли раствор 4,5-дихлор-2-(пиперидин-4-карбонил)фенол трифторуксусной кислоты (0,10 г, 0,26 ммоль) в ДМФА (2 мл) и Et_3N (1,10 г, 10,87 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1:1), в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат (0,11 г, 88%) в виде почти белого твердого вещества: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 471, 473 (3 : 2), эксперимент: 471, 473 (3 : 2).

[1065] Стадия c:

[1066] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,24 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 2), эксперимент: 371, 373 (3 : 2).

[1067] Стадия d:

[1068] В раствор 4,5-дихлор-2-[1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-карбонил]фенола (80 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в воздушной атмосфере добавляли $NaBH_4$ (27,2 мг, 0,72 ммоль) . Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5 % B до 80 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время

удерживания: 5,43 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 101 (4,5-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (55 мг, 64 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,74 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,09 (т, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,31–3,25 (м, 1H), 3,18–2,83 (м, 5H), 2,58 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,20–1,81 (м, 4H), 1,53 (т, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,44–1,19 (м, 2H).

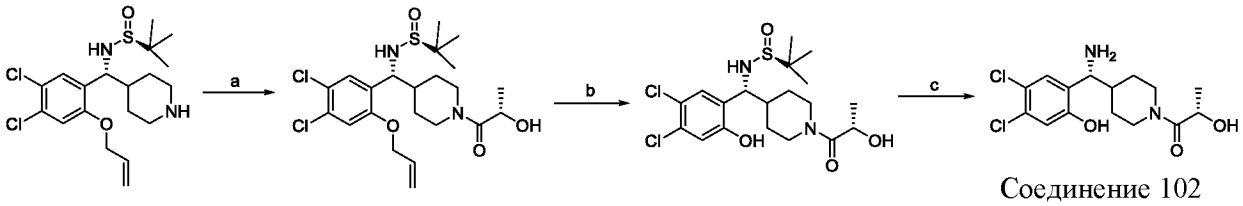
[1069] Стадия e:

[1070] 4,5-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол (55 мг, 0,14 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,2 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 20% B в течение 26 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 14,035 мин; RT_2: 20,088 мин; температура: 25 °C.

[1071] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 116 (4,5-дихлор-2-[(*R*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 18 %) на 14,035 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,74 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,09 (т, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,31–3,25 (м, 1H), 3,18–2,83 (м, 5H), 2,58 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,20–1,81 (м, 4H), 1,53 (т, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,44–1,19 (м, 2H).

[1072] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 115 (4,5-дихлор-2-[(*S*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (21 мг, 21%) на 20,088 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,74 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,09 (т, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,31–3,25 (м, 1H), 3,18–2,83 (м, 5H), 2,58 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,20–1,81 (м, 4H), 1,53 (т, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,44–1,19 (м, 2H).

Пример 150. Соединение 102 ((*S*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он)



Соединение 102

[1073] Стадия a:

[1074] В раствор (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (0,19 г, 2,16 ммоль) и Et_3N (0,22 г, 2,16 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота частями добавляли карбонилдиимидазол (0,29 г, 2,09 ммоль) После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,72 ммоль) в ДМФА (1 мл) по капле добавляли в полученный раствор. После добавления реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 12 ч в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/3), в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-((S)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,10 г, 29 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 491, 493 (3 : 2), эксперимент: 491, 493 (3 : 2).

[1075] Стадия b:

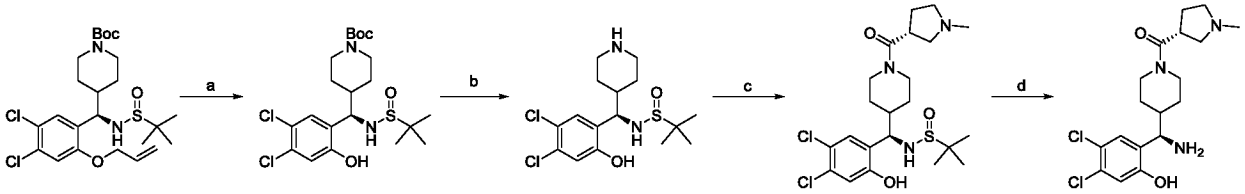
[1076] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-((S)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли $NaBH_4$ (11 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*S*)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-

сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 451, 453 (3 : 2), эксперимент: 451, 453 (3 : 2).

[1077] Стадия c:

[1078] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*S*)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20 % B до 50 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,58 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 102 ((*S*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (10,0 мг, 14 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), эксперимент: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,63–4,46 (м, 2H), δ 4,04 (дд, *J* = 13,8, 35,1 Гц, 1H), 3,90 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,12–2,93 (м, 1H), 2,74–2,51 (м, 1H), 2,10–1,90 (м, 2H), 1,50 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,31 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,32–1,08 (м, 2H).

Пример 151. Соединение 104 (2-[(*R*)-амино([1-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол**)**



Соединение 104

[1079] Стадия a:

[1080] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,48 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,005 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (36 мг, 0,96 ммоль). После

перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (2 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором MeOH с 20%-ным NH_4HCO_3 в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,15 г, 65 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 479, 481 (3 : 2), эксперимент: 479, 481 (3 : 2).

[1081] Стадия b:

[1082] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,31 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 % NH_4HCO_3 в результате чего получили *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (80 мг, 67 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 379, 381 (3 : 2), эксперимент: 379, 381 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,20 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,04 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,76–2,51 (м, 2H), 2,21 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 2,08–1,90 (м, 1H), 1,48–1,23 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1083] Стадия c:

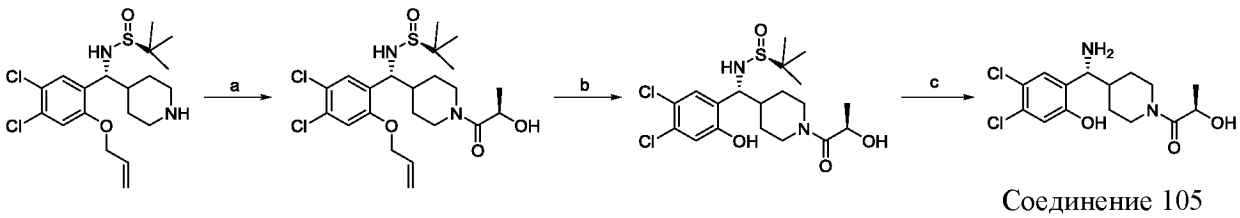
[1084] В раствор ЭДКИ (61 мг, 0,32 ммоль) и (3*R*)-1-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли Et_3N (32 мг, 0,32 ммоль) и *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (60 мг, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на

следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2), эксперимент: 490, 492 (3 : 2).

[1085] Стадия d:

[1086] В раствор *N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,42 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 104 (2-[(*R*)-амино([1-[(3*R*)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (13 мг, 33 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), эксперимент: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,57 (дд, *J* = 29,1, 13,3 Гц, 1H), 4,03 (дд, *J* = 27,8, 13,8 Гц, 1H), 3,90 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,35–3,30 (м, 1H), 3,16–2,86 (м, 2H), 2,84–2,51 (м, 4H), 2,45–2,39 (м, 3H), 2,21–1,90 (м, 4H), 1,57–1,07 (м, 3H).

Пример 152. Соединение 105 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он)



Соединение 105

[1087] Стадия a:

[1088] В раствор (2*R*)-2-гидроксипропановой кислоты (86 мг, 0,96 ммоль) и Et_3N (97 мг, 0,95 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота частями добавляли карбонилдиимидазол (0,15 г, 0,95 ммоль) . После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) в ДМФА (1 мл) по капле добавляли в полученный раствор. После добавления реакционный раствор дополнительно перемешивали в

течение 12 ч в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила с 20%-ным NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-((*R*)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 46 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 491, 493 (3 : 2), эксперимент: 491, 493 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,45 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,18–5,96 (м, 1H), 5,52–5,30 (дд, *J* = 44,4, 14,0 Гц, 2H), 4,70–4,62 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,59–4,51 (м, 3H), 4,10 (дд, *J* = 55,6, 13,7 Гц, 1H), 3,15–2,87 (м, 1H), 2,75–2,57 (м, 1H), 2,30–2,00 (м, 2H), 1,52–1,20 (м, 6H), 1,10 (с, 9H).

[1089] Стадия b:

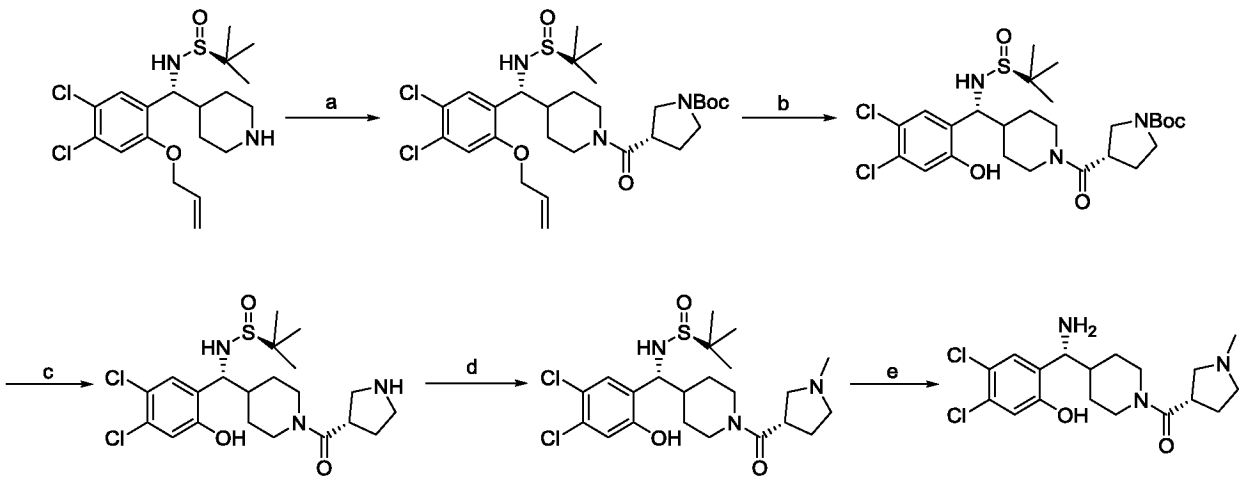
[1090] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1-((*R*)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (11 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 х 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-2-гидроксипропаноил) пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 451, 453 (3 : 2), эксперимент: 451, 453 (3 : 2).

[1091] Стадия c:

[1092] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в раствор добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: колонка Atlantis HILIC OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 65 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 5,00 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 105 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (3,7 мг, 5 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), эксперимент: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,63–4,46 (м, 2H), δ 4,04 (дд, *J* = 13,8, 35,1 Гц, 1H), 3,90 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,12–2,93 (м, 1H), 2,74–2,51 (м, 1H), 2,10–1,90 (м, 2H), 1,50 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,35–1,08 (м, 5H).

Пример 153. Соединение 106 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)метанон)



Соединение 106

[1093] Стадия a:

[1094] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,19 ммоль) и (3*S*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,51 г, 2,38 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли Et_3N (0,24 г, 2,38 ммоль) и ЭДКИ (0,46 г, 2,38 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии,

элюировали 10–50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,35 г, 43 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), эксперимент: 616, 618 (3 : 2).

[1095] Стадия b:

[1096] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,49 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (11 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота частями добавляли $NaBH_4$ (74 мг, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил) амино]метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,20 г, 71 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), эксперимент: 576, 578 (3 : 2).

[1097] Стадия c:

[1098] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре по капле добавляли ТФК (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4HCO_3 при 0 °C. Значение pH доводили до 7. Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-

гидроксифенил)(1-((*S*)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,10 г, 39 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 476, 478 (3 : 2), эксперимент: 476, 478 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,14 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,62 (дд, *J* = 50,6, 13,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, *J* = 39,0, 7,8 Гц, 1H), 4,09–3,87 (м, 1H), 3,30–2,87 (м, 6H), 2,59–2,44 (м, 1H), 2,12–1,91 (м, 4H), 1,63–1,43 (м, 1H), 1,31–1,13 (м, 11H).

[1099] Стадия d:

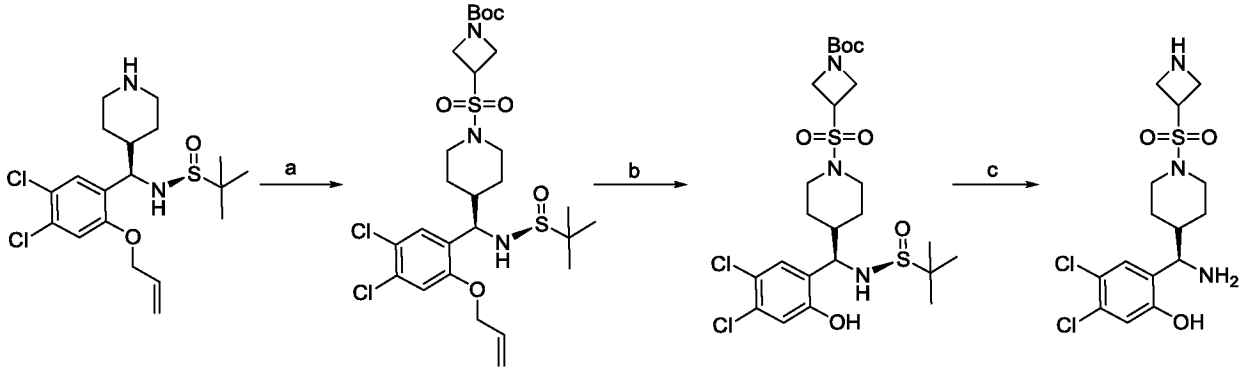
[1100] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*S*)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,21 ммоль) и формальдегида (9,5 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания добавляли HOAc (13 мг, 0,21 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре по частям добавляли $NaBH(AcO)_3$ (89 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4HCO_3 и экстрагировали этилацетатом (5 x 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*S*)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2), эксперимент: 490, 492 (3 : 2).

[1101] Стадия e:

[1102] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*S*)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20 % B до 80 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,72 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 106 ((4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)((*S*)-1-

метилпирролидин-3-ил)метанон) в виде почти белого твердого вещества (21,5 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), эксперимент: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4,56 (дд, *J* = 28,9, 13,2 Гц, 1H), 4,03 (дд, *J* = 28,1, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,30–3,23 (м, 1H), 3,14–2,88 (м, 2H), 2,81–2,46 (м, 4H), 2,44–2,32 (с, 3H), 2,20–1,94 (м, 4H), 1,62–1,03 (м, 3H).

Пример 154. Соединение 107 (2-[(*R*)-амино[1-(азетидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 107

[1103] Стадия a:

[1104] В раствор *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и Et_3N (97 мг, 0,96 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота частями добавляли *трет*-бутил 3-(хлорсульфонил)азетидин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)азетидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,12 г, 39 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 638, 640 (3 : 2), эксперимент: 638, 640 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,09–5,96 (м, 1H), 5,49–5,34 (м, 2H), 4,64–4,52 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,28–4,09 (м, 4H), 3,86 (д, *J* = 35,3 Гц, 3H), 2,73 (дд, *J* = 22,9, 11,6 Гц, 2H), 1,89 (с, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,38–1,25 (м, 4H), 1,17 (с, 9H).

[1105] Стадия b:

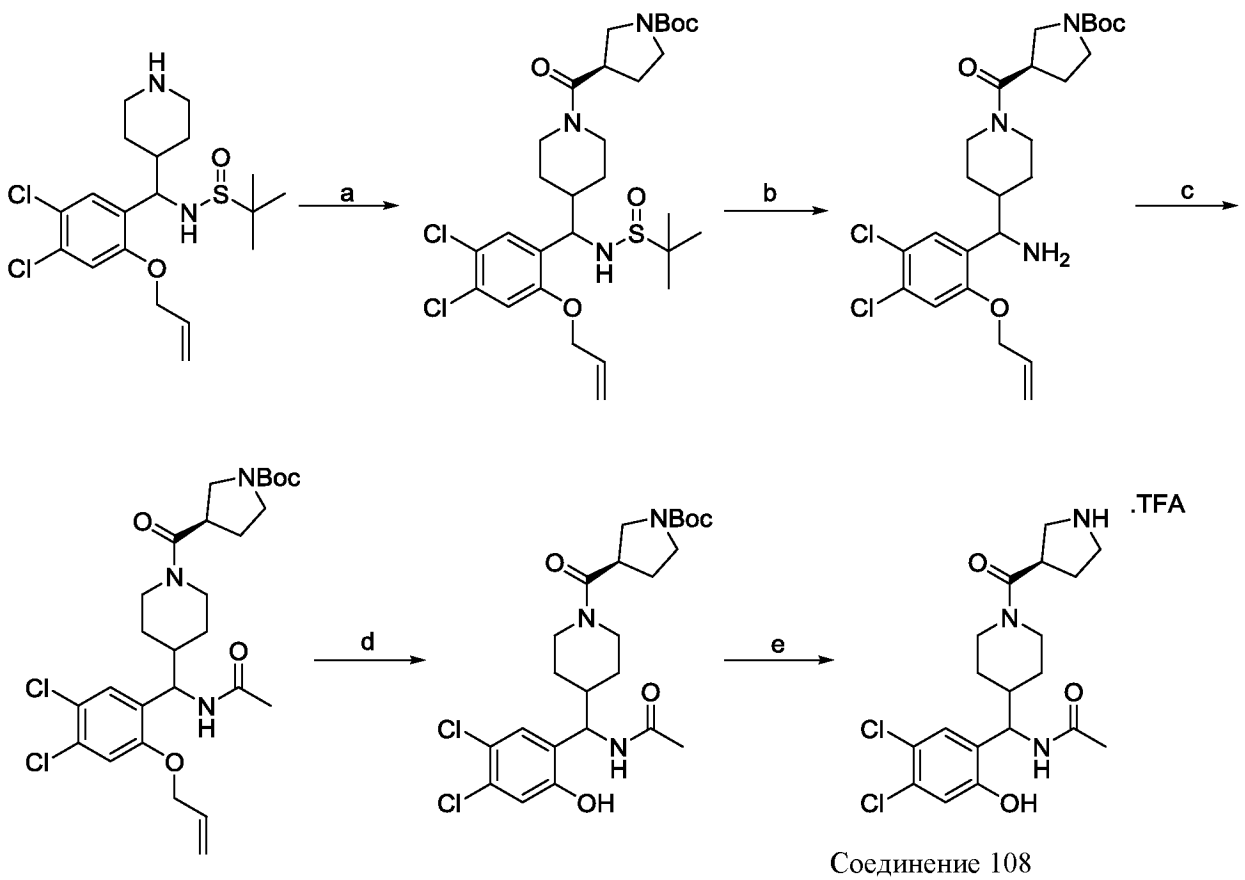
[1106] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (21 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (25 мг, 0,66 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил) амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)азетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (80 мг, 71 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 598, 600 (3 : 2), эксперимент: 598, 600 (3 : 2).

[1107] Стадия c:

[1108] В раствор *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20% B до 35% B в течение 12 мин; детектор: 210 нм; время удерживания: 9,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 107 (2-[(*R*)-амино[1-(азетидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (40 мг, 67 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 394, 396 (3 :

2), эксперимент: 394, 396 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,37–4,26 (м, 1H), 4,01–3,87 (м, 3H), 3,87–3,65 (м, 4H), 2,86–2,63 (м, 2H), 2,10–1,76 (м, 2H), 1,56–1,15 (м, 3H).

Пример 155. Соединение 108 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамид трифторуксусная кислота)



Соединение 108

[1109] Стадия a:

[1110] В смесь (3*R*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,46 г, 2,15 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ЭДКИ (0,41 г, 2,15 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин к полученному раствору при комнатной температуре добавляли Et_3N (0,43 г, 4,31 ммоль) и *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,60 г, 1,44 ммоль). Реакционный раствор дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 75%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего

получили *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,40 г, 45 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), эксперимент: 616, 618 (3 : 2).

[1111] Стадия b:

[1112] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,67 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор доводили до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,22 г, неочищенного). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{35}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), эксперимент: 512, 514 (3 : 2).

[1113] Стадия c:

[1114] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[амино[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,39 ммоль) и Et_3N (0,13 г, 1,29 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли Ac_2O (88 мг, 0,86 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали этилацетатом, в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (80 мг, 37 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{37}Cl_2N_3O_5$ $[M + H]^+$: 554, 556 (3 : 2), эксперимент: 554, 556 (3 : 2).

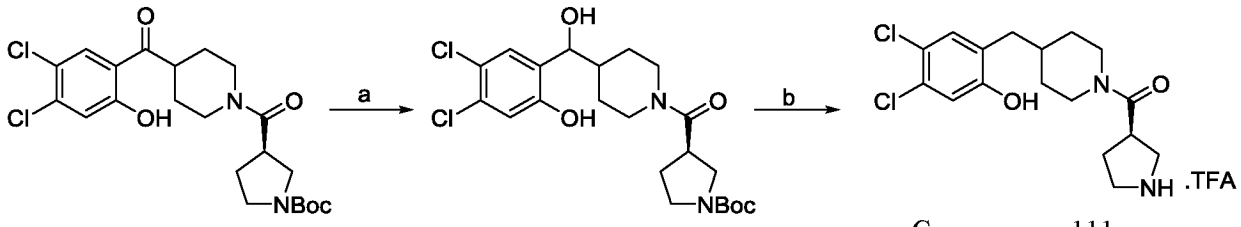
[1115] Стадия d:

[1116] К раствору *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,14 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (8,3 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (40 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (74 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5$ $[M + H]^+$: 514, 516 (3 : 2), эксперимент: 514, 516 (3 : 2).

[1117] Стадия e:

[1118] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(ацетамидо)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (72 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20 % B до 30 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,60 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 108 (*N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1-((*R*)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамид трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (66 мг, 85 % в 2 стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), эксперимент: 414, 416 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,07–4,93 (м, 1H), 4,49 (дд, J = 28,4, 13,4 Гц, 1H), 4,02 (дд, J = 25,5, 13,8 Гц, 1H), 3,73–3,54 (м, 2H), 3,42–3,34 (м, 3H), 3,20–2,98 (м, 1H), 2,75–2,55 (м, 1H), 2,46–2,25 (м, 1H), 2,22–1,84 (м, 6H), 1,55–1,09 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -77,05.

Пример 156. Соединение 111 (4,5-дихлор-2-([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил)фенол трифторуксусная кислота)



Соединение 111

[1119] Стадия a:

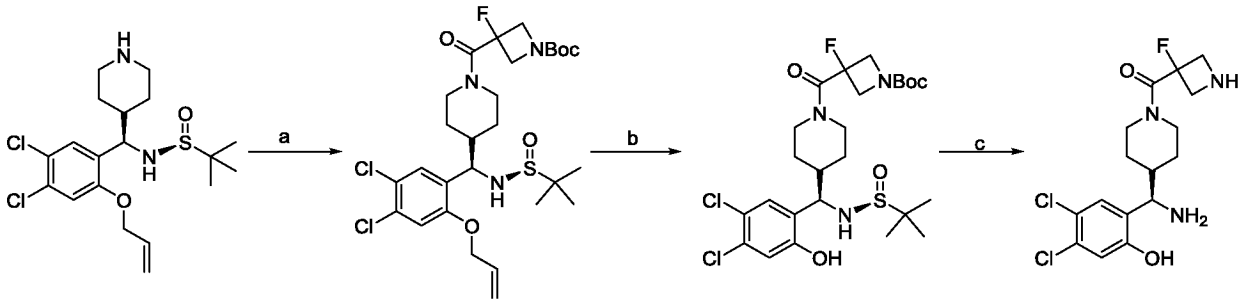
[1120] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензоил)пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,74 ммоль) в MeOH (3 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (56 мг, 1,48 ммоль) . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,20 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 473, 475 (3: 2), эксперимент: 473, 475 (3: 2). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03 (д, *J* = 11,3 Гц, 2H), 4,73–4,49 (м, 2H), 4,04–3,82 (м, 1H), 3,73–3,61 (м, 1H), 3,59–3,47 (м, 3H), 3,47–3,29 (м, 2H), 3,27–2,94 (м, 2H), 2,68–2,16 (м, 2H), 1,53–1,42 (м, 3H).

[1121] Стадия b:

[1122] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,36 ммоль) и Et_3SiH (0,25 г, 2,15 ммоль) в дихлорметане (1 мл, 15,73 ммоль) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли $BF_3{,}Et_2O$ (0,41 г, 2,86 ммоль) . Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при 50 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуре реакцию гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм;

подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20 % В до 35 % В в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,7 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 111 (4,5-дихлор-2-([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил)фенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 8 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 357, 359 (3 : 2), эксперимент: 357, 359 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,61–4,44 (м, 1H), 4,00 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,74–3,57 (м, 2H), 3,43–3,35 (м, 3H), 3,18–3,06 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 1H), 2,59–2,47 (м, 2H), 2,43–2,30 (м, 1H), 2,15–2,00 (м, 1H), 1,99–1,85 (м, 1H), 1,81–1,65 (м, 2H), 1,36–1,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 157. Соединение 114 (2-[(*R*)-амино[1-(3-фторазетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 114

[1123] Стадия а:

[1124] В смесь 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-фторазетидин-3-карбоновой кислоты (0,21 г, 0,95 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли карбонилдиимидазол (0,15 г, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин к полученному раствору при комнатной температуре добавляли *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,48 ммоль). После этого реакционный раствор дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-

фторазетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,11 г, 25 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 620, 622 (3 : 2), эксперимент: 620, 622 (3 : 2).

[1125] Стадия b:

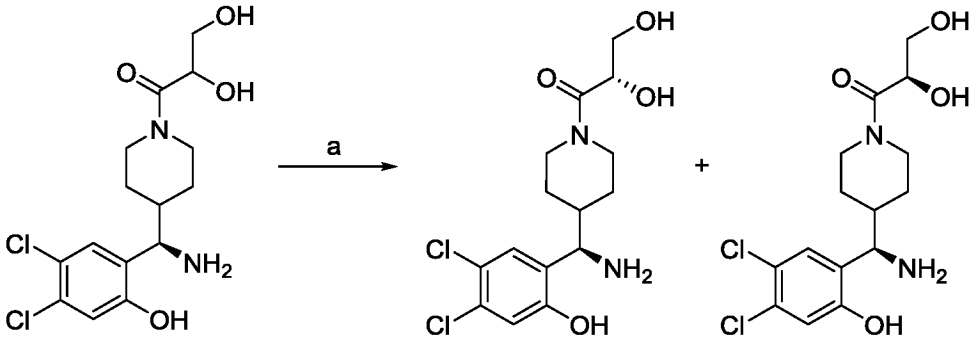
[1126] В раствор *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4,0 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (13 мг, 0,35 ммоль) . После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 580, 582 (3 : 2), эксперимент: 580, 582 (3 : 2).

[1127] Стадия c:

[1128] В раствор *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (98 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 80% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 7,74 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 114 (2-[(*R*)-амино([1-[(3-фторазетидин-

3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (35 мг, 54 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2FN_3O_2S$ [M + H]$^+$: 376, 378 (3 : 2), эксперимент: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,51 (д, *J* = 35,4, 9,8 Гц, 1H), 4,30–4,00 (м, 2H), 3,98–3,60 (м, 4H), 3,13–2,90 (м, 1H), 2,80–256 (м, 1H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,55–1,22 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -148,94.

Пример 158. Соединение 119 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он); соединение 120 ((*S*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 120 Соединение 119

[1129] Стадия a:

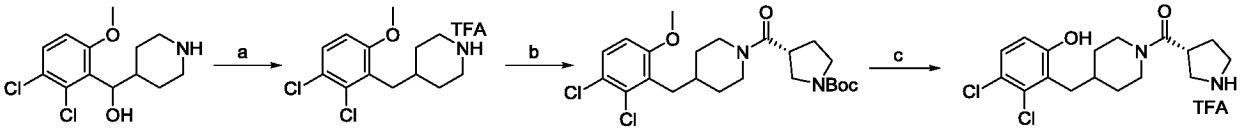
[1130] 1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он (соединение 117, пример 145) (35 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: МТБЭ с 10 ммоль/л NH_3/MeOH, подвижная фаза B: MeOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 14 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 7,47 мин; RT_2: 10,05 мин.

[1131] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 120 ((*S*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (10,2 мг, 29 %) на 7,47 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 363, 365 (3 : 2), эксперимент: 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,68–4,47 (м, 2H), 4,11 (дд, *J* = 40,3, 13,8 Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 1H), 3,76–3,53 (м, 2H), 3,20–2,94 (м, 1H), 2,74–2,55 (м, 1H), 2,16–1,92 (м, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H), 1,41–1,13 (м, 2H).

[1132] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 119 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (10,1 мг, 29 %) на 10,05

мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), эксперимент: 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,68–4,47 (м, 2H), 4,11 (дд, J = 40,3, 13,8 Гц, 1H), 3,94–3,86 (м, 1H), 3,76–3,53 (м, 2H), 3,20–2,94 (м, 1H), 2,74–2,55 (м, 1H), 2,16–1,92 (м, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H), 1,41–1,13 (м, 2H).

Пример 159. Соединение 122 (3,4-дихлор-2-([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил)фенол трифторуксусная кислота)



Соединение 122

[1133] Стадия a:

[1134] В раствор (2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метанола (свободное основание промежуточного соединения 44, пример 44) (0,30 г, 1,03 ммоль) и Et_3SiH (2,49 г, 21,54 ммоль) в дихлорметане (3 мл) по капле добавляли $BF_3{,}Et_2O$ (1,47 г, 10,34 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь гасили водой (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил) метил]пиперидин трифторуксусную кислоту в виде почти белой пены (0,22 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2NO$ $[M + H]^+$: 274, 276 (3 : 2), эксперимент: 274, 276 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,42–3,35 (м, 2H), 3,01–2,84 (м, 4H), 2,13–1,91 (м, 1H), 1,90–1,77 (м, 2H), 1,65–1,50 (м, 2H).

[1135] Стадия b:

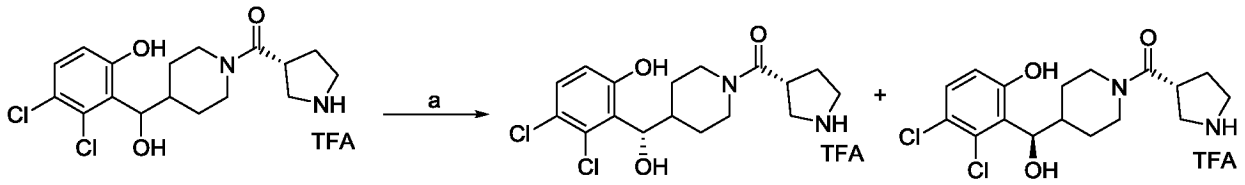
[1136] В раствор (3*R*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,35 г, 1,60 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,26 г, 1,60 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли Et_3N (0,73 г, 7,19 ммоль) и 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)метил]пиперидин трифторуксусную кислоту (0,220 г, 0,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/2), в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белой пены (0,20 г, 72 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 471, 473 (3 : 2), эксперимент: 471, 473 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,72–3,42 (м, 3H), 3,35 (кв, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,26–3,13 (м, 1H), 3,11–2,91 (м, 1H), 2,81 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,10–1,82 (м, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,37–1,22 (м, 3H).

[1137] Стадия с:

[1138] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли BBr_3 (1,57 г, 6,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 30 % B до 40 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 5,11 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 122 (3,4-дихлор-2-([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил)фенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (109,8 мг, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 357, 359 (3 : 2), эксперимент: 357, 359 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,55–4,41 (м, 1H), 4,00 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,71–3,58 (м, 2H), 3,45–3,34 (м, 3H), 3,16–3,04 (м, 1H), 2,82 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,66 (т, *J* = 12,6 Гц, 1H), 2,46–2,27 (м, 1H), 2,16–1,96 (м, 2H), 1,83–1,64 (м, 2H), 1,45–1,21 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,04.

Пример 160. Соединение 123 (3,4-дихлор-2-[(*R*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол трифторуксусная кислота); соединение 321 (3,4-дихлор-2-[(*S*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол трифторуксусная кислота)



Соединение 321 Соединение 123

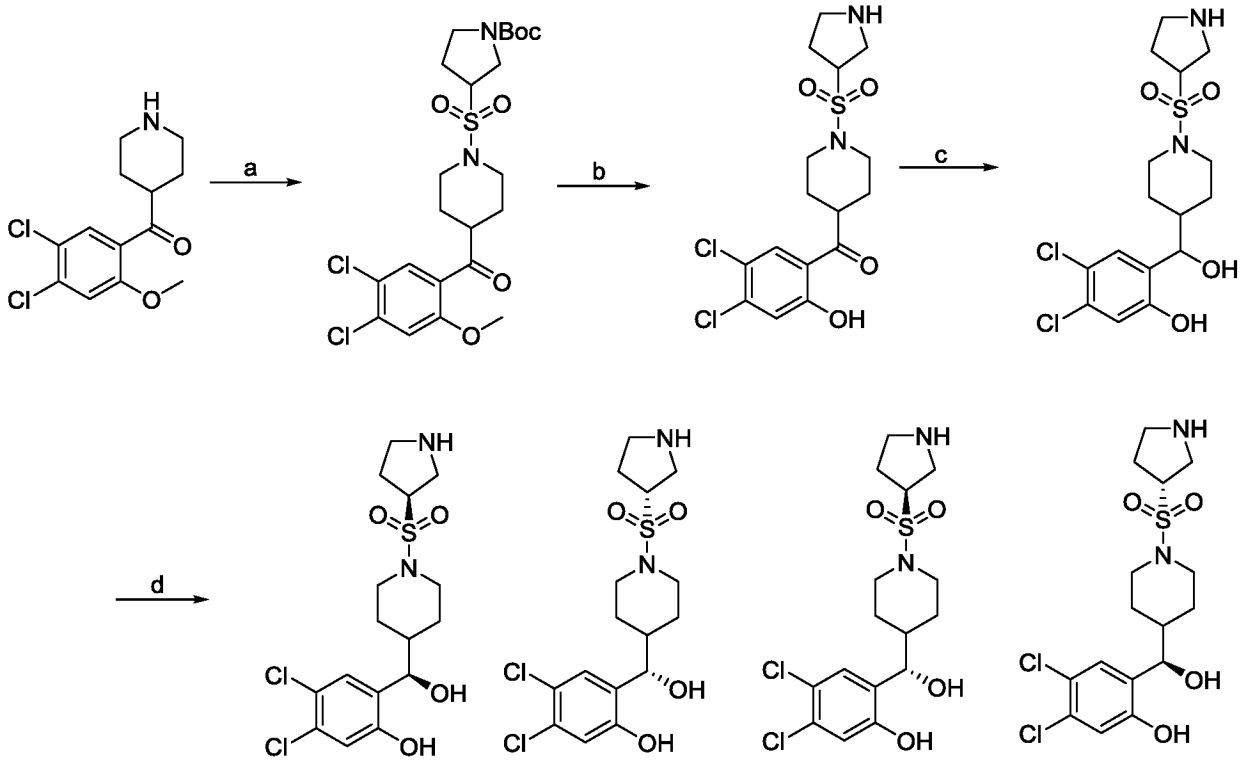
[1139] Стадия a:

[1140] 3,4-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол трифторуксусную кислоту (147,5 мг, 0,40 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IA, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,1%-ный ТФК), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 20% B в течение 20 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 6,39 мин; RT_2: 13,31мин.

[1141] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 123 (3,4-дихлор-2-[(*R*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол трифторуксусная кислота) в виде светло-розового твердого вещества (52 мг, 33 %) на 6,39 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 6,8, 3,3 Гц, 1H), 4,58 (т, *J* = 15,6 Гц, 1H), 4,07 (дд, *J* = 24,8, 13,9 Гц, 1H), 3,75–3,58 (м, 2H), 3,46–3,34 (м, 3H), 3,15–3,04 (м, 1H), 2,70–2,54 (м, 1H), 2,44–2,27 (м, 1H), 2,27–2,16 (м, 1H), 2,16–1,93 (м, 2H); 1,59–1,26 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,35.

[1142] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 321 (3,4-дихлор-2-[(*S*)-гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол трифторуксусная кислота) в виде светло-розового твердого вещества (59 мг, 38 %) на 13,31 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 6,6, 2,0 Гц, 1H), 4,58 (дд, *J* = 22,9, 13,3 Гц, 1H), 4,14–3,96 (м, 1H), 3,73–3,57 (м, 2H), 3,45–3,34 (м, 3H), 3,20–3,03 (м, 1H), 2,71–2,53 (м, 1H), 2,45–2,27 (м, 1H), 2,27–2,15 (м, 1H), 2,15–1,91 (м, 2H), 1,59–1,24 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,21.

Пример 161. Соединение 124 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 1);
соединение 125 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 2);
соединение 121 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 3);
соединение 127 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 4)



Соединение 124 Соединение 125 Соединение 121 Соединение 127

[1143] Стадия a:

[1144] В раствор Et_3N (0,35 г, 3,47 ммоль) и 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидина (0,50 г, 1,74 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли *трет*-бутил 3-(хлорсульфонил)пирролидин-1-карбоксилат (0,70 г, 2,60 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили *трет*-бутил 3-[[4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил]пирролидин-1-

карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,65 г, 72 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_6S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), эксперимент: 521, 523 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,97–3,89 (м, 1H), 3,82 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 3,66 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,60–3,54 (м, 1H), 3,50–3,39 (м, 2H), 3,05 (м, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,37–2,24 (м, 2H), 1,97 (д, *J* = 13,3 Гц, 2H), 1,72–1,60 (м, 2H), 1,484 (с, 9H).

[1145] Стадия b:

[1146] В раствор *трет*-бутил 3-[[4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,65 г, 1,25 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (2,50 г, 9,97 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (5 мл) при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества формировали и собирали посредством фильтрации. Фильтрационный осадок промывали водой (3 x 5 мл) и высушивали в вакуумной печи, в результате чего получили 4,5-дихлор-2-[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-карбонил]фенол в виде почти белого твердого вещества (0,45 г, 88 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 407, 409 (3 : 2), эксперимент 407, 409 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,21–4,10 (м, 1H), 3,90 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 3,74–3,66 (м, 3H), 3,58–3,40 (м, 2H), 3,19 (т, *J* = 13,0 Гц, 2H), 2,52–2,42 (м, 2H), 2,00 (д, *J* = 13,5 Гц, 2H), 1,86–1,71 (м, 2H).

[1147] Стадия c:

[1148] В раствор 4,5-дихлор-2-[1-(пирролидин-3-сульфонил]пиперидин-4-карбонил]фенола (0,45 г, 1,10 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (63 мг, 1,66 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания дополнительно в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь гасили водой (2 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 27% B до 38% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,92 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, 88 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), эксперимент: 409, 411 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с,

1H), 6,91 (с, 1H), 4,77 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,89–3,68 (м, 3H), 3,21–3,12 (м, 2H), 3,09–3,02 (м, 1H), 2,96–2,77 (м, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,59–1,39 (м, 3H).

[1149] Стадия d:

[1150] 4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол (0,40 г, 0,98 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2,0 см x 25 см; подвижная фаза A: гексан (0,1 % ДЭА), подвижная фаза B: EtOH; расход: 18 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B в течение 19 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 7,42 мин; RT_2: 10,38 мин; RT_3: 13,56 мин; RT_4: 15,99 мин.

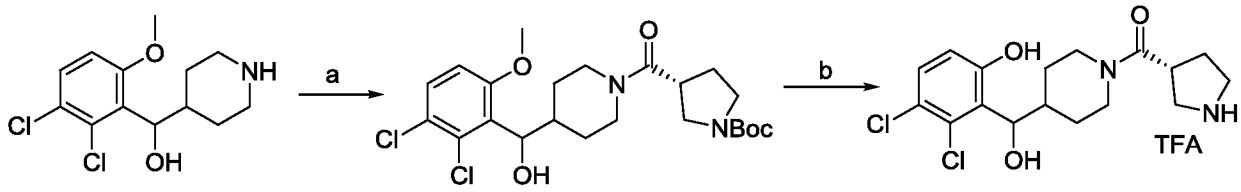
[1151] Первый энантиомер получили на 7,42 мин как соединение 124 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (30,4 мг, 8 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), эксперимент: 409, 411 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,77 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,89–3,68 (м, 3H), 3,21–3,12 (м, 2H), 3,09–3,02 (м, 1H), 2,96–2,77 (м, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,59–1,39 (м, 3H).

[1152] Второй энантиомер получили на 10,38 мин как соединение 125 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (29,8 мг, 7 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), эксперимент: 409, 411 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,77 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,89–3,68 (м, 3H), 3,21–3,12 (м, 2H), 3,09–3,02 (м, 1H), 2,96–2,77 (м, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,59–1,39 (м, 3H).

[1153] Третий энантиомер получили на 13,56 мин как соединение 121 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 3) в виде почти белого твердого вещества (29,3 мг, 7 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), эксперимент: 409, 411 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,77 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,89–3,68 (м, 3H), 3,21–3,12 (м, 2H), 3,09–3,02 (м, 1H), 2,96–2,77 (м, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,59–1,39 (м, 3H).

[1154] Четвертый энантиомер получили на 15,99 мин как соединение 127 (4,5-дихлор-2-(гидрокси(1-(пирролидин-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)фенол изомер 4) в виде почти белого твердого вещества (27,5 мг, 7 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), эксперимент: 409, 411 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,77 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,89–3,68 (м, 3H), 3,21–3,12 (м, 2H), 3,09–3,02 (м, 1H), 2,96–2,77 (м, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,59–1,39 (м, 3H).

Пример 162. Соединение 126 (3,4-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]фенол **трифторуксусная кислота)**



Соединение 126

[1155] Стадия a:

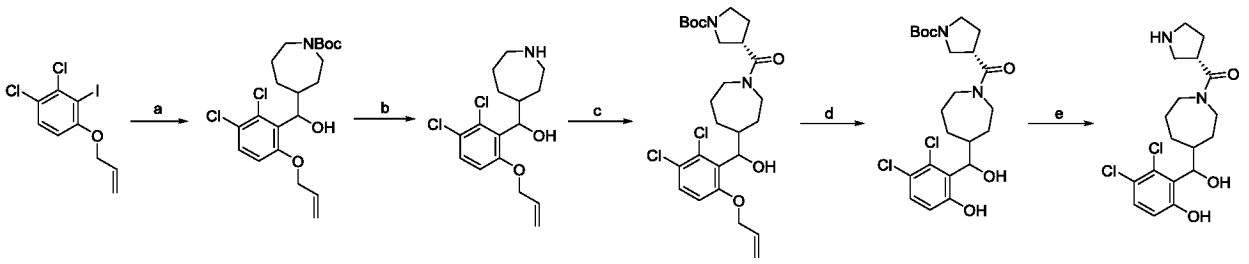
[1156] В раствор (3*R*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,86 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,34 мг, 2,07 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч Et_3N (0,11 г, 10,79 ммоль) и (2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метанол (0,30 г, 1,03 ммоль) добавляли к полученному раствору при комнатной температуре. После перемешивания дополнительно в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (4 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом, в результате чего получили *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белой пены (0,20 г, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H-56]^+$: 431, 433 (3 : 2), эксперимент: 431, 433 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,99 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 57,9, 13,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 4H), 3,73–2,87 (м, 7H), 2,52 (дт, *J* = 38,5, 12,3 Гц, 1H), 2,3–1,8 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,41–1,29 (м, 3H).

[1157] Стадия b:

[1158] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли BBr_3 (1,56 г, 6,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка

XBridge C18 OBD, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 25 % B до 33 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,15 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 126 (3,4-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*R*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил)фенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (147,5 мг, 76 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), эксперимент: 373, 375 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,93 (д, J = 29,9 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,50 (бр, 1H), 4,94 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 27,3, 13,0 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 27,8, 13,6 Гц, 1H), 3,61–3,45 (м, 1H), 3,33–3,07 (м, 3H), 3,06–2,86 (м, 1H), 2,50–2,40 (м, 2H), 2,29–2,09 (м, 2H), 2,02–1,78 (м, 2H), 1,49–0,97 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,32.

Пример 163. Соединение 128 (4,5-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*S*)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил])метил]фенол)



Соединение 128

[1159] Стадия a:

[1160] В раствор 1,2-дихлор-3-йодо-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,60 г, 1,82 ммоль) в ТГФ (10 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (1,37 мл, 2,74 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °C в атмосфере аргона. Затем раствор *трет*-бутил 4-формилазепан-1-карбоксилата (0,50 г, 2,19 ммоль) в ТГФ (1 мл) по капле добавляли в полученный раствор при 0 °C в атмосфере аргона. Полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-

илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,65 г, 75 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 430, 432 (3 : 2), эксперимент: 430, 432 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,10–5,92 (м, 1H), 5,47–5,33 (м, 2H), 4,95 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,69–4,57 (м, 2H), 3,69–3,36 (м, 2H), 3,36–3,11 (м, 2H), 2,39 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,85–1,71 (м, 1H), 1,66–1,49 (м, 1H), 1,49–1,42 (м, 10H), 1,43–1,22 (м, 2H).

[1161] Стадия b:

[1162] В раствор *трет*-бутил 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбоксилата (0,65 г, 1,51 ммоль) в дихлорметане (8 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (4 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (азепан-4-ил)[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метанол в виде желтого масла (0,60 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), эксперимент: 330, 332 (3 : 2);

[1163] Стадия c:

[1164] В раствор (3*S*)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,52 г, 2,42 ммоль) и HATU (0,92 г, 2,42 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли (азепан-4-ил)[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метанол (0,40 г, 1,21 ммоль) и Et_3N (0,24 г, 2,42 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию разбавляли водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-(4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого полутвердого вещества (0,48 г, 60 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 2), эксперимент: 527, 529 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39–7,32 (м, 1H), 6,89–6,71 (м, 1H), 6,09–5,96 (м, 1H), 5,48–5,33 (м, 2H), 4,99–4,90 (м, 1H), 4,68–4,59 (м, 2H), 3,88–3,52 (м,

4H), 3,52–3,27 (м, 4H), 3,27–3,04 (м, 1H), 2,58–2,35 (м, 1H), 2,30–1,96 (м, 3H), 1,88 (дд, *J* = 31,0, 12,6 Гц, 1H), 1,68–1,53 (м, 1H), 1,53–1,43 (м, 10H), 1,43–1,22 (м, 2H).

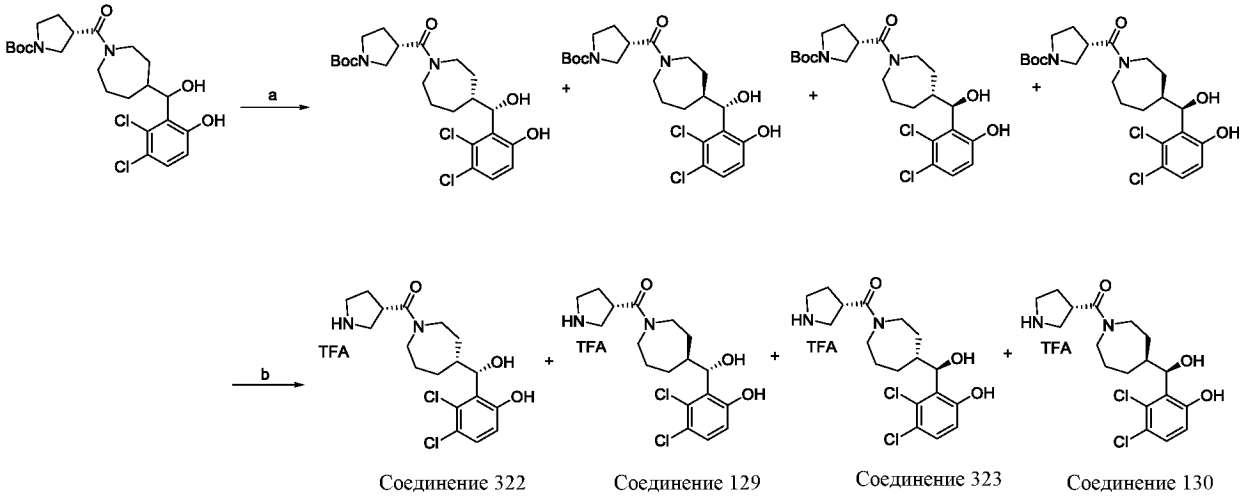
[1165] Стадия d:

[1166] В смесь *трет*-бутил (3*R*)-3-(4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,48 г, 0,91 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (21 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (69 мг, 1,82 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси))метил]азепан-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, 90 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 2), эксперимент: 487, 489 (3 : 2);

[1167] Стадия e:

[1168] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (10 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,62 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 128 (4,5-дихлор-2-[гидрокси([1-[(3*S*)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил])метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (2,7 мг, 36 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31–7,19 (м, 1H), 6,75–6,64 (м, 1H), 5,16–5,01 (м, 1H), 3,86–3,63 (м, 2H), 3,63–3,49 (м, 1H), 3,49–3,34 (м, 2H), 3,29–3,10 (м, 3H), 3,12–2,98 (м, 1H), 2,30–1,81 (м, 5H), 1,81–1,35 (м, 4H).

Пример 164. Соединение 322 (3,4-дихлор-2-[(R)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 1);
соединение 129 (3,4-дихлор-2-[(S)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 2);
соединение 323 (3,4-дихлор-2-[(R)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 3); и соединение 130 (3,4-дихлор-2-[(S)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 4)



[1169] Стадия a:

[1170] *Трет*-бутил (3*S*)-3-[4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,72 ммоль) отделяли методом препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: Chiral pak AD-H, 2 x 25 см (5 мкм); подвижная фаза A: CO_2(70%), подвижная фаза B: изопропиловый спирт (2 ммоль NH_3-MeOH); расход: 50 мл/мин; градиент: 18 % B; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 6,75 мин, RT_2: 7,9 мин, RT_3: 8,67 мин, RT_3: 8,67 мин, RT_4: 11,57 мин. объем вводимой пробы: 0,4 мл.

[1171] Первый пик на 6,75 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*S*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (55 мг, 16 %).

[1172] Второй пик на 7,90 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*S*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (35 мг, 10 %).

[1173] Четвертый пик на 11,57 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*R*)-(2,3-дихлор-6-

гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (50 мг, 14 %).

[1174] Третий пик на 8,67 мин собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,1%-ный ТФК), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 14 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 10,26 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*R*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (40 мг, 11 %).

[1175] Стадия b:

[1176] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*S*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,113 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,62 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 322 (3,4-дихлор-2-[(R)-гидрокси[-1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 34 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (дд, *J* = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, *J* = 8,8, 6,3 Гц, 1H), 5,09 (дд, *J* = 6,2, 3,2 Гц, 1H), 3,78–3,64 (м, 2H), 3,64–3,47 (м, 3H), 3,47–3,35 (м, 4H), 2,48–2,24 (м, 1H), 2,24–1,90 (м, 4H), 1,78–1,51 (м, 3H), 1,51–1,32 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

[1177] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*S*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,07 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при

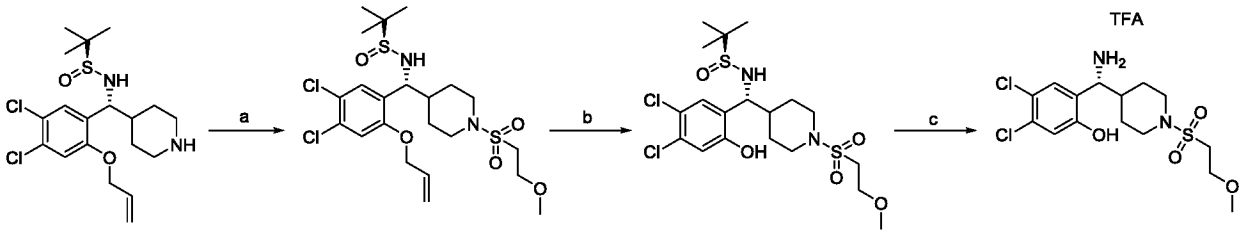
комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 42% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,47 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 129 (3,4-дихлор-2-[(S)-гидрокси([1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (19 мг, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (дд, *J* = 8,8, 4,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, *J* = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 5,13 (дд, *J* = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 3,93–3,72 (м, 1H), 3,72–3,58 (м, 3H), 3,58–3,48 (м, 1H), 3,48–3,34 (м, 4H), 2,44–2,30 (м, 1H), 2,24–1,87 (м, 4H), 1,82–1,43 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

[1178] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*R*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 2% B до 19% B в течение 10 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,63 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 323 (3,4-дихлор-2-[(S)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 3) в виде почти белого твердого вещества (29 мг, 67%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (дд, *J* = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 6,76 (дд, *J* = 8,8, 7,2 Гц, 1H), 5,09 (дд, *J* = 10,0, 6,3 Гц, 1H), 3,85–3,73 (м, 2H), 3,73–3,49 (м, 3H), 3,47–3,34 (м, 4H), 2,42–2,29 (м, 1H), 2,21–1,99 (м, 3H), 1,99–1,87 (м, 1H), 1,80–1,36 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,03.

[1179] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*R*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]азепан-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при

комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,62 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 130 (3,4-дихлор-2-[(S)-гидрокси[1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]азепан-4-ил]метил]фенол трифторуксусная кислота изомер 4) в виде почти белого твердого вещества (43 мг, 79 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (дд, *J* = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 6,75 (дд, *J* = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 5,16–5,06 (м, 1H), 3,83–3,55 (м, 4H), 3,55–3,34 (м, 5H), 2,46–2,23 (м, 1H), 2,23–1,88 (м, 4H), 1,80–1,45 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

Пример 165. Соединение 132 (2-[(*R*)-амино[1-(2-метоксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 132

[1180] Стадия a:

[1181] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,24 ммоль) и Et_3N (48 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли 2-метоксиэтан-1-сульфонилхлорид (45 мг, 0,29 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метоксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде бесцветного масла (90 мг, 56 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_5S_2$ $[M + H]^+$:

541, 543 (3 : 2), эксперимент: 541, 543 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,92 (м, 1H), 5,46–5,31 (м, 2H), 4,61–4,41 (м, 3H), 3,86–3,77 (м, 2H), 3,74 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,78–2,61 (м, 2H), 1,90–1,79 (м, 1H), 1,79–1,59 (м, 1H), 1,54–1,40 (м, 1H), 1,40–1,23 (м, 2H), 1,17 (с, 9H).

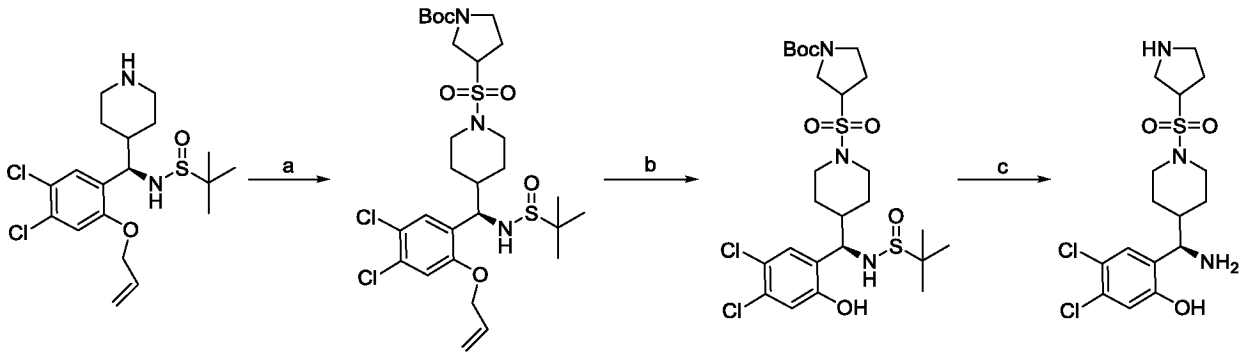
[1182] Стадия b:

[1183] В раствор (S)-N-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метоксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (13 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метоксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (90 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_5S_2$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 2), эксперимент: 501, 503 (3 : 2).

[1184] Стадия c:

[1185] Раствор (*S*)-*N*-[(R)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метоксиэтансульфонил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,18 ммоль) и HCl (4*N*, 1 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 10% B до 33% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,63 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 132 (2-[(*R*)-амино[1-(2-метоксиэтансульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного твердого вещества (47,4 мг, 56 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), эксперимент: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,18 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,84 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,77–3,65 (м, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,28 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,87 (тд, *J* = 12,3, 2,6 Гц, 1H), 2,76 (тд, *J* = 12,2, 2,9 Гц, 1H), 2,28–2,16 (м, 1H), 2,02 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,55–1,22 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 166. Соединение 110 (2-[(*R*)-амино[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 110

[1186] Стадия a:

[1187] В раствор *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,12 ммоль) и Et_3N (25 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли *трет*-бутил 3-(хлорсульфонил)пирролидин-1-карбоксилат (45 мг, 0,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4), в результате чего получили *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (25 мг, 32 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{43}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 652, 654 (3 : 2), эксперимент: 652, 654 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,94 (м, 1H), 5,46–5,29 (м, 2H), 4,59–4,54 (м, 2H), 4,41 (с, 1H), 3,94–3,76 (м, 3H), 3,75–3,53 (м, 4H), 3,37 (дт, *J* = 10,8, 7,7 Гц, 1H), 2,86–2,67 (м, 2H), 2,17–2,02 (м, 1H), 1,96–1,78 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,39–1,20 (м, 4H), 1,15 (с, 9H).

[1188] Стадия b:

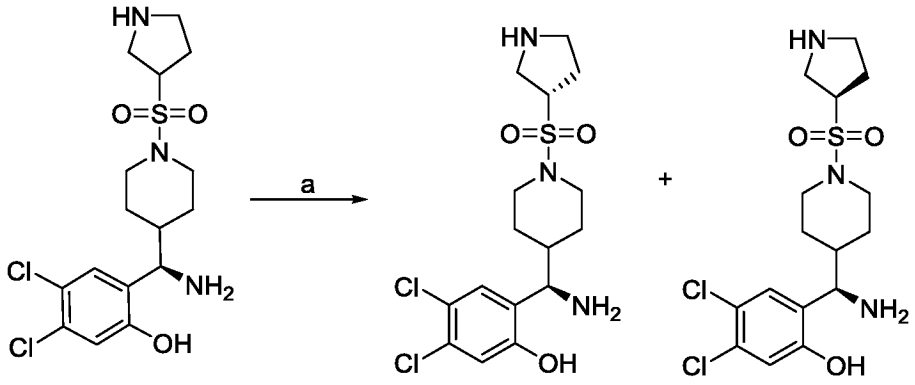
[1189] В раствор *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,22 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (24 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (26 мг, 0,69 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл)

комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали этилацетатом (3 x 5 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4), в результате чего получили *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,10 г, 73 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 612, 614 (3 : 2), эксперимент: 612, 614 (3 : 2).

[1190] Стадия c:

[1191] В раствор *трет*-бутил 3-([4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]сульфонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл), а затем добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10 % B до 80 % B в течение 6 мин; детектор: УФ 254 нм; время удерживания: 5,7 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 110 (2-[(*R*)-амино[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) (20 мг, 30 %) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,98–3,82 (м, 2H), 3,82–3,65 (м, 2H), 3,20–3,11 (м, 2H), 3,02 (дт, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 2,95–2,71 (м, 3H), 2,20–1,81 (м, 4H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,44–1,20 (м, 2H).

Пример 167. Соединение 112 (2-[(R)-амино([1-[пирролидин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол изомер 1); соединение 118 (2-[(R)-амино([1-[пирролидин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол изомер 2)



Соединение 110 Соединение 118 Соединение 112

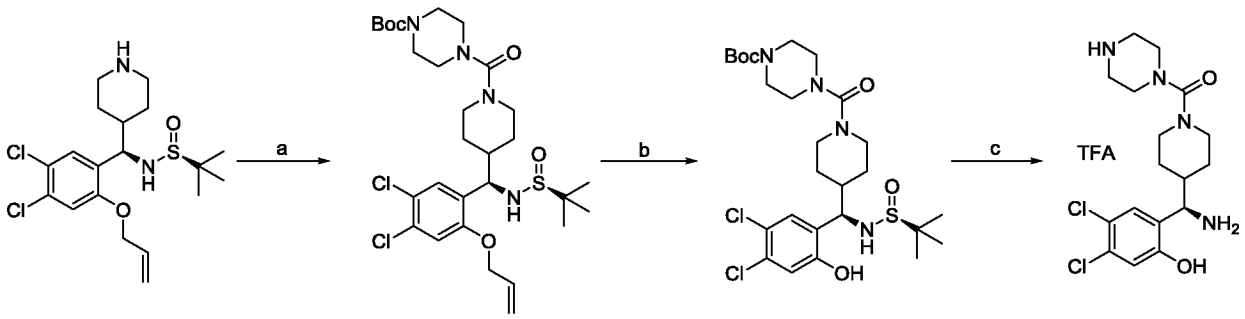
[1192] Стадия a:

[1193] 2-[(*R*)-амино[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол (20 мг, 0,049 ммоль) (соединение 110, пример 166) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak ID-2, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MeOH (0,1 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: нет; расход: 16 мл/мин; градиент: от 100 % A до 100 % A в течение 13 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 6,191 мин; RT_2: 10,888 мин.

[1194] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 118 (2-[(*R*)-амино([1-[пирролидин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (8,1 мг, 40 %) на 6,191 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,91 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,86–3,66 (м, 3H), 3,20–3,11 (м, 2H), 3,09–2,95 (м, 1H), 2,93–2,73 (м, 3H), 2,17–2,02 (м, 2H), 2,05–1,80 (м, 2H), 1,49 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,41–1,24 (м, 2H).

[1195] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 112 (2-[(R)-амино([1-[пирролидин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил])метил]-4,5-дихлорфенол изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (7,7 мг, 38 %) на 10,888 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), эксперимент: 408, 410 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,99–3,85 (м, 2H), 3,81–3,67 (м, 2H), 3,21–3,11 (м, 2H), 3,09–2,95 (м, 1H), 2,94–2,71 (м, 3H), 2,18–2,06 (м, 2H), 2,05–1,79 (м,2H), 1,49 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,44–1,22 (м, 2H).

Пример 168. Соединение 141 (2-[(*R*)-амино[1-(пиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 141

[1196] Стадия a:

[1197] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,238 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (67 мг, 0,358 ммоль) в ДХМ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли дитрихлорметилкарбонат (0,10 г, 0,36 ммоль) и Et_3N (48 мг, 0,48 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 75%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,10 г, 66 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{44}Cl_2N_4O_5S$ [M + H]$^+$: 631, 633 (3 : 2), эксперимент: 631, 633 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,06–6,01 (м, 1H), 5,49–5,31 (м, 2H), 4,63–4,54 (м, 2H), 4,45–4,31 (м, 1H), 3,73 (дд, *J* = 25,4, 13,1 Гц, 2H), 3,45–3,40 (м, 4H), 3,22–3,17 (м, 4H), 2,68 (дд, *J* = 29,0, 16,0 Гц, 2H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,92–1,88 (м, 1H), 1,79–1,68 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,38–1,34 (м, 1H), 1,30–1,25 (м, 1H), 1,15 (с, 9H).

[1198] Стадия b:

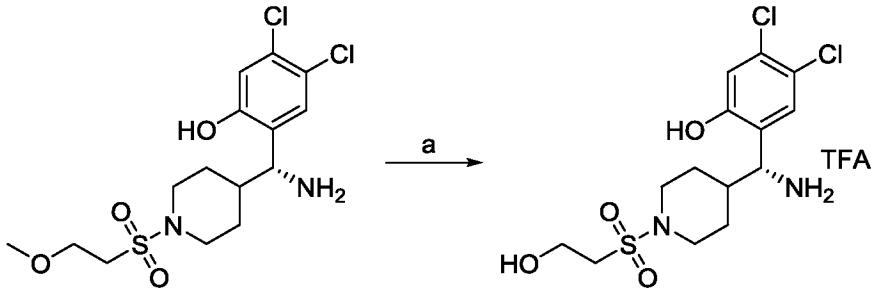
[1199] В раствор *трет*-бутил 4-[4-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,24 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,02 ммоль) в

ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (2 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{40}Cl_2N_4O_5S$ $[M + H]^+$: 591, 593 (3 : 2), эксперимент: 591, 593 (3 : 2).

[1200] Стадия c:

[1201] В раствор *трет*-бутил 4-[4-[(R)-[4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), а затем добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 20% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,88 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 141 (2-[(*R*)-амино[1-(пиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного твердого вещества (89 мг, 79 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), эксперимент: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,16 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,89 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,46 (т, *J* = 5,1 Гц, 4H), 3,24 (т, *J* = 5,1 Гц, 4H), 2,87 (дт, *J* = 30,4, 12,7 Гц, 2H), 2,30 (д, *J* = 11,1 Гц, 1H), 1,97 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,45–1,19 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,10.

Пример 169. Соединение 145 ((*R*)-2-(амино[1-((2-гидроксиэтил) сульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)

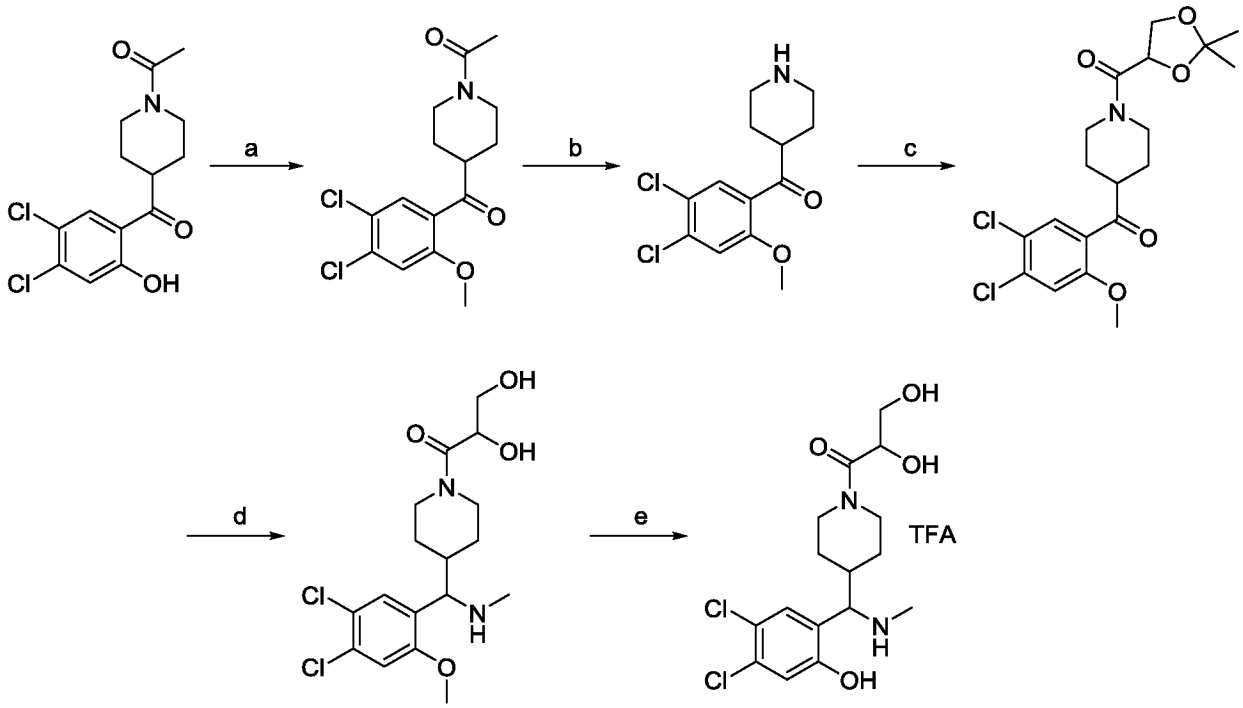


Соединение 145

[1202] Стадия a:

[1203] В раствор 2-[(*R*)-амино[1-(2-метоксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол (свободное основание соединения 132, пример 165) (18 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (57 мг, 0,23 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (3 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,65 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 145 (2-[(*R*)-амино[1-(2-гидроксиэтансульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде светло-коричневого твердого вещества (11 мг, 63 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 2), эксперимент: 383, 385 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,26 (с, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,73 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,65 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,55–3,48 (м, 2H), 3,16 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,81–2,66 (м, 2H), 1,96 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 1,4–1,23 (м, 1H), 1,22–1,12 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -73,61.

Пример 170. Соединение 184 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 184

[1204] Стадия a:

[1205] В смесь 1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (промежуточное соединение 1, пример 1) (2,60 г, 8,22 ммоль) и K_2CO_3 (2,30 г, 16,45 ммоль) в ДМФА (15 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли йодметан (2,3 г, 16,45 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (8 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-он. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{17}F_2NO_3$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), эксперимент: 330, 332 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,64 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,48–4,34 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (кв, J = 3,4 Гц, 1H), 3,51 (тт, J = 10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,23 (ддд, J = 14,0, 11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,90–2,75 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,91 (дт, J = 13,6, 8,3 Гц, 2H), 1,69–1,38 (м, 2H).

[1206] Стадия b:

[1207] Раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин-1-ил]этан-1-она (1,69 г, 1 экв.) в водном растворе HCl (17 мл, 6 N) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получили 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)карбонил]пиперидин в виде желтого масла: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 288, 290 (3 : 2), эксперимент: 288, 290 (3 : 2).

[1208] Стадия c:

[1209] В раствор 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,48 г, 3,33 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания добавляли ЭДКИ (0,80 мг, 4,16 ммоль) и HOBt (0,56 г, 4,16 ммоль) при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь добавляли 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин (0,8 г, 2,77 ммоль) и Et_3N (0,84 г, 8,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-(2,2-диметил-1,3-диоксалан-4-карбонил)пиперидин в виде желтого масла (0,53 г, 39 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{23}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2).

[1210] Стадия d:

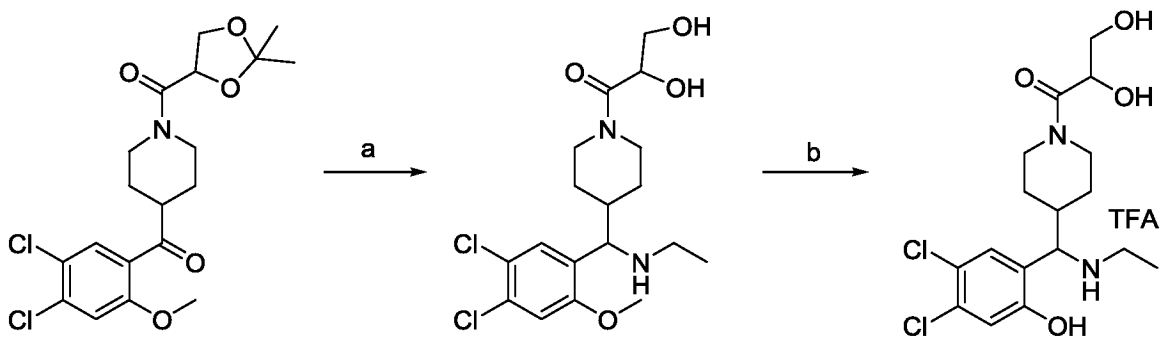
[1211] В смесь 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин (0,10 г, 0,24 ммоль) и гидрохлорид метанамина (81 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,28 г, 1,20 ммоль) одной частью при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры $NaBH_4$ (18 мг, 0,48 ммоль) добавляли в вышеуказанную смесь при комнатной температуре. После добавления полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили H_2O (40 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии,

элюировали 50% водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он в виде желтого масла (83 мг, 84 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), эксперимент: 391, 393 (3 : 2).

[1212] Стадия e:

[1213] В раствор 1-[4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-она (60 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (0,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили с помощью MeOH (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,92 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 184 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (16 мг, 21 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,72–4,46 (м, 2H), 4,31–4,05 (м, 2H), 3,80–3,55 (м, 2H), 3,18–3,03 (м, 1H), 2,86–2,67 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,46 (с, 1H), 2,03 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,45–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,95.

Пример 171. Соединение 182 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(этиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 182

[1214] Стадия a:

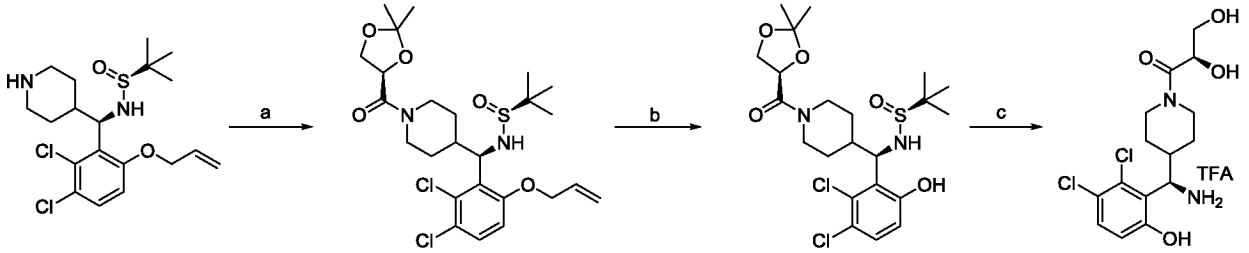
[1215] В смесь 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидина (стадия c, пример 170) (0,10 г, 0,24 ммоль) и гидрохлорид этанамина (97 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,27 г, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры $NaBH_4$ (18 мг, 0,48 ммоль) добавляли в вышеуказанную смесь при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили H2O (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 3 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 30%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,5 % ТФК). Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 1-(4-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(этиламино)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он в виде желтого масла (0,10 г, 74 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), эксперимент: 405, 407 (3 : 2).

[1216] Стадия b:

[1217] В раствор 1-(4-((4,5-дихлор-2-метоксифенил)(этиламино)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-она (60 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (0,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили с помощью MeOH (2 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 28% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,42 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 182 (1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(этиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 38 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), эксперимент: 391, 393 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,71–4,43 (м, 2H), 4,30–4,05 (м, 2H),

3,74–3,56 (м, 2H), 3,07–2,82 (м, 3H), 2,75–2,53 (м, 1H), 2,50–2,36 (м, 1H), 2,05 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,49–1,34 (м, 2H), 1,30 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,24–1,09 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,05.

Пример 172. Соединение 187 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 187

[1218] Стадия a:

[1219] В раствор HOBt (48 мг, 0,36 ммоль), ЭДКИ (68 мг, 0,36 ммоль) (5 мл) и (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[23-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,24 ммоль) и Et_3N (48 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (30 мл) комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,23 г, 88 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 547, 549 (3 : 2), эксперимент: 547, 549 (3 : 2).

[1220] Стадия b:

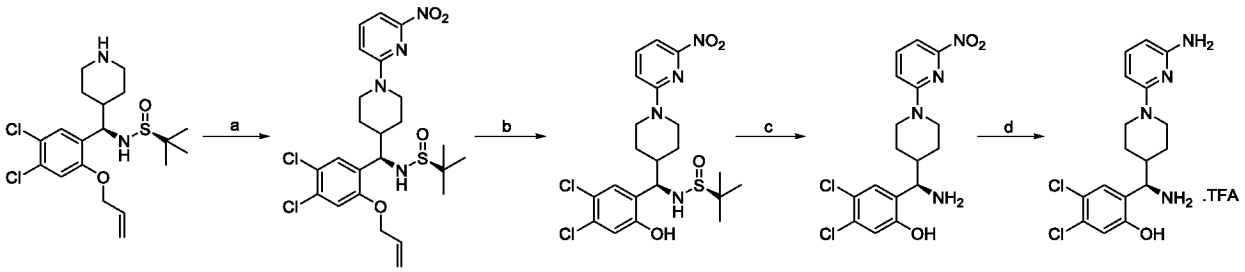
[1221] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксалан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,13 г, 0,24 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной

температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водным раствором NH_4Cl (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(2, 3-дихлор-6-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-коричневого твердого вещества (0,10 г, 66 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 507, 509 (3 : 2), эксперимент: 507, 509 (3 : 2).

[1222] Стадия c:

[1223] В раствор (*S*)-N-[(*R*)-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксалан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 17% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 187 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (37 мг, 38 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), эксперимент: 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,80–4,41 (м, 3H), 4,19 (дд, *J* = 66,7, 13,9 Гц, 1H), 3,79–3,54 (м, 2H), 3,20–2,95 (м, 1H), 2,87–2,44 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,55–1,16 (м, 3H).

Пример 173. Соединение 146 ((*R*)-2-(амино(1-(6-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 146

[1224] Стадия a:

[1225] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и 2-хлор-6-нитропиридина (0,13 г, 0,72 ммоль) в ДМСО (2 мл) в процессе перемешивания добавляли K_2CO_3 (0,13 г, 0,96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Разделенный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 46 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 2), эксперимент: 541, 543 (3 : 2).

[1226] Стадия b:

[1227] В раствор (S)-N-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,22 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2,56 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (16,77 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,11 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_4S$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 2), эксперимент: 501, 503 (3 : 2).

[1228] Стадия c:

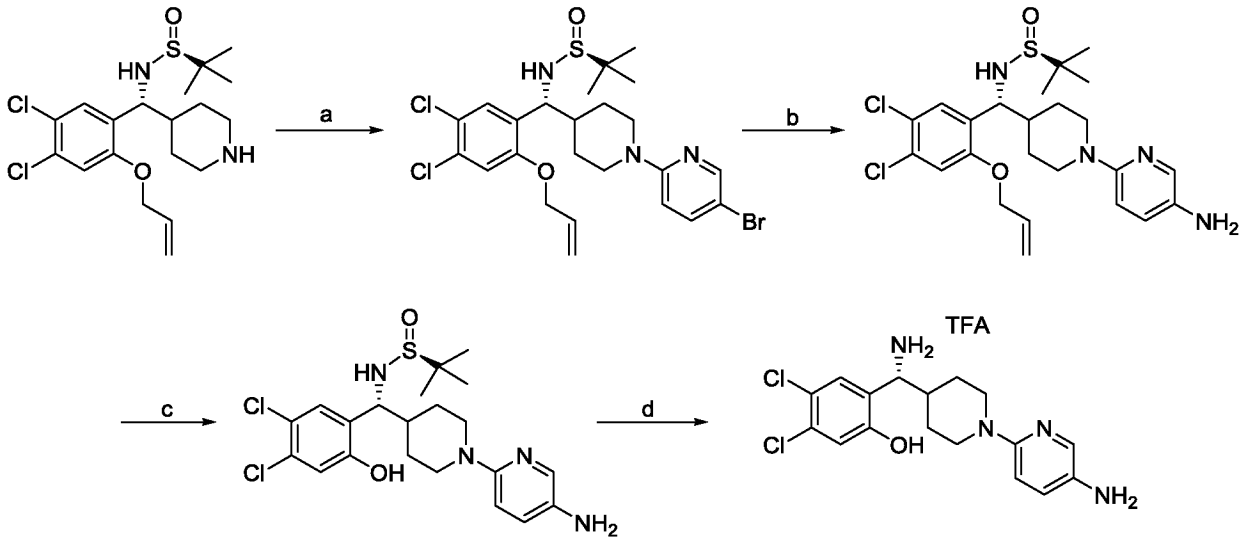
[1229] Раствор *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,11 г, 0,22 ммоль) в HCl (1 мл, 4 моль/л) и 1,4-диоксан (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 42%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили 2-[(*R*)-амино[1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол в виде желтого масла (75 мг, 80 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), эксперимент: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 7,93–7,81 (м, 1H), 7,68–7,55 (м, 1H), 7,42 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,37–4,17 (м, 2H), 2,97–2,82 (м, 2H), 2,20 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,03–1,88 (м, 1H), 1,38–1,22 (м, 3H).

[1230] Стадия d:

[1231] В раствор 2-[(*R*)-амино[1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенола (75 мг, 0,19 ммоль) и $SnCl_2$ (0,36 г, 1,89 ммоль) в MeOH (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (12 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии при следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза, раствор ацетонитрила в воде (плюс 0,05 % ТФК), градиент от 5 % до 80 % в течение 50 мин; детектор: УФ 210 нм, в результате чего получили соединение 146 (2-[(*R*)-амино[1-(6-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (35 мг, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 367, 369 (3 : 2), эксперимент: 367, 369 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,33 (с, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (бр, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,19–6,14 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,13 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 2,97–2,92 (м, 2H), 2,18 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 1,97 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,31–1,21 (м, 3H).

Пример 174. Соединение 147 ((*R*)-2-(амино(1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 147

[1232] Стадия a:

[1233] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,36 ммоль) и 5-бромо-2-фторпиридина (94 мг, 0,54 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли K_2CO_3 (99 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 3 ч при той же температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,15 г, 68 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{30}BrCl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 574, 576, 578, (2 : 3 : 1), эксперимент: 574, 576, 578, (2 : 3 : 1).

[1234] Стадия b:

[1235] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,10 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амина (2 мг, 0,02 ммоль) и трифторацетамида (24 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли CuI (4 мг, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (68 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали азотом три раза и перемешивали в течение 12 ч при 100 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (60 мг, 89 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 511, 513 (3 : 2), эксперимент: 511, 513 (3 : 2).

[1236] Стадия c:

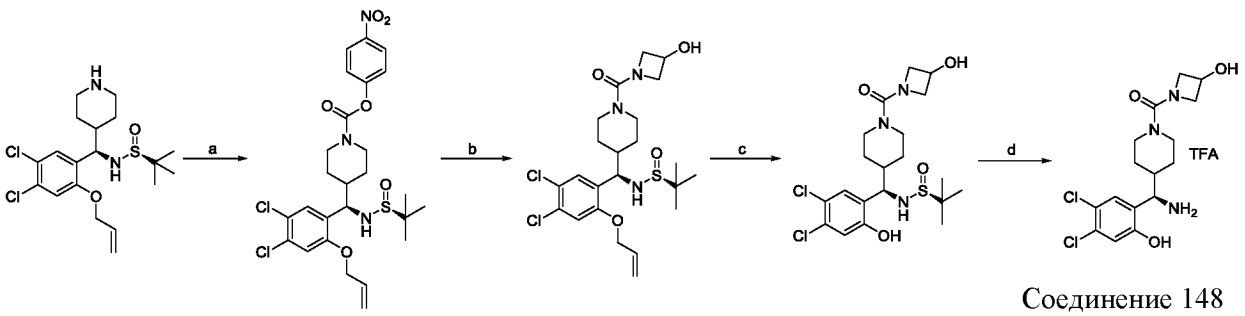
[1237] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-аминопиридин-2-yl)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,12 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (9 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию

гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (50 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 471, 473 (3 : 2), эксперимент: 471, 473 (3 : 2).

[1238] Стадия d:

[1239] В раствор (S)-N-[(R)-[1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,25 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 147 ((R)-2-(амино(1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (15 мг, 38 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 367, 369 (3 : 2), эксперимент: 367, 369 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1H), 11,1–10,9 (м, 1H), 8,30 (с, 3H), 7,68–7,56 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 7,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,26 (дд, *J* = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,92 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,09–2,89 (м, 2H), 2,25–2,12 (м, 1H), 1,97 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,36–1,28 (м, 2H), 1,28–1,11 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -73,48.

Пример 175. Соединение 148 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-3-ол трифторуксусная кислота)



Соединение 148

[1240] Стадия a:

[1241] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и Et_3N (96 мг, 0,95 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (0,11 г, 0,57 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 80%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили 4-нитрофенил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, 43 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 584, 586 (3 : 2), эксперимент: 584, 586 (3 : 2).

[1242] Стадия b:

[1243] В раствор 4-нитрофенил 4-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,51 ммоль) и азетидин-3-ола (0,11 г, 1,54 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания добавляли K_2CO_3 (0,14 г, 1,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 30 мин при 150 °C. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,19 г, 71 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 518, 520 (3 : 2), эксперимент: 518, 520 (3 : 2).

[1244] Стадия c:

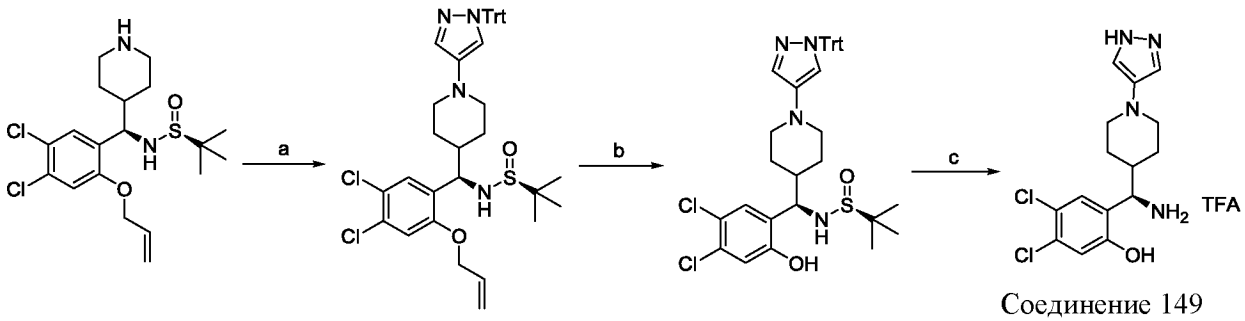
[1245] В раствор (S)-N-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4.

После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (50 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 478, 480 (3 : 2), эксперимент: 478, 480 (3 : 2).

[1246] Стадия d:

[1247] Раствор *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) и водного раствора HCl (6 *N*, 0,5 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 5,6 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 148 (1-[4-[(*R*)-амино-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-3-ол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного твердого вещества (5 мг, 10 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), эксперимент: 374, 376 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,27–5,20 (м, 1H), 4,35–4,07 (м, 2H), 4,06–3,55 (м, 5H), 3,32–3,06 (м, 2H), 2,50–2,40 (м, 1H), 2,15–2,03 (м, 1H), 1,53–1,45 (м, 2H), 1,41–1,36 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,00.

Пример 176. Соединение 149 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 149

[1248] Стадия a:

[1249] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,36 ммоль) и 4-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразола (0,19 г, 0,43 ммоль) в ДМСО (3 мл) в процессе перемешивания добавляли Cs_2CO_3 (0,35 г, 1,07 ммоль), L-пролин (16 мг, 0,14 ммоль) и CuI (14 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали азотом три раза и перемешивали в течение 24 ч при 120 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-4-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (30 мг, 9%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{41}H_{44}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 727, 729 (3 : 2), эксперимент: 727, 729 (3 : 2).

[1250] Стадия b:

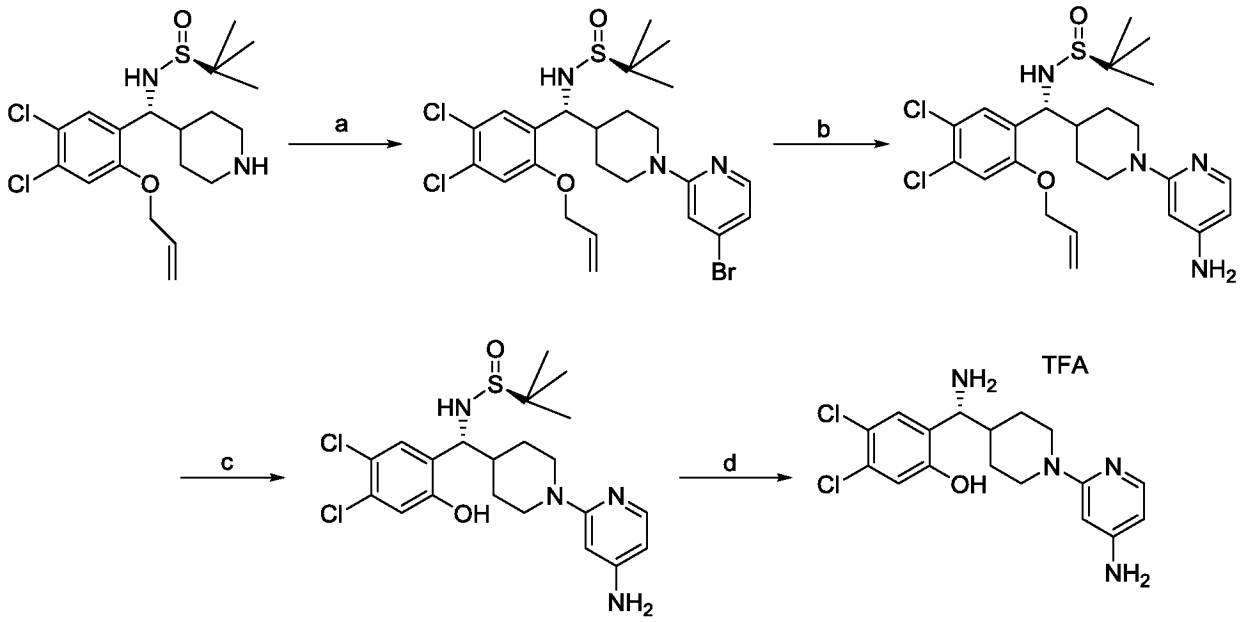
[1251] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-4-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,04 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (3 мг, 0,08 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-4-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (30 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 687, 689 (3 : 2), эксперимент: 687, 689 (3 : 2);

[1252] Стадия c:

[1253] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-4-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при

комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 20% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,28 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 149 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого твердого вещества (4,4 мг, 23 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), эксперимент: 341, 343 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,77 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,62–3,52 (м, 1H), 3,20–3,02 (м, 2H), 2,47–2,30 (м, 1H), 2,21 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 1,83–1,69 (м, 1H), 1,69–1,47 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

Пример 177. Соединение 150 ((*R*)-2-(амино(1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 150

[1254] Стадия a:

[1255] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (80 мг, 0,20 ммоль) и 5-бром-2-фторпиридин (0,17 г, 0,96 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в процессе перемешивания добавляли K_2CO_3 (53 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры

полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (60 мг, 49 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{30}BrCl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 574, 576, 578 (2 : 3 : 1), эксперимент: 574, 576, 578 (2 : 3 : 1).

[1256] Стадия b:

[1257] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,10 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амина (1,9 мг, 0,02 ммоль) и трифторацетамида (24 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли CuI (4 мг, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (68 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали в атмосфере азота три раза и перемешивали в течение 12 ч при 100 °C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (60 мг, 89 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 511, 513, (3 : 2), эксперимент: 511, 513, (3 : 2).

[1258] Стадия c:

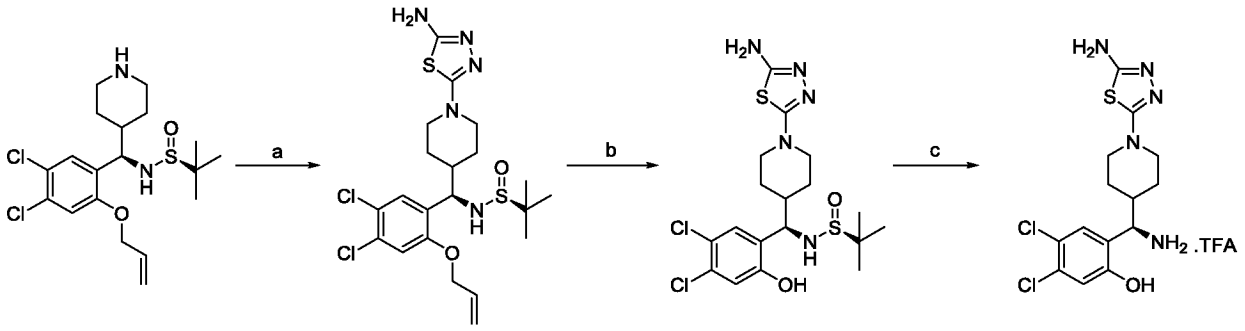
[1259] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,12 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (8,9 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии с 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-

гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, 54 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 471, 473, (3 : 2), эксперимент: 471, 473, (3 : 2).

[1260] Стадия d:

[1261] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% В до 23% В в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,13 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 150 ((R)-2-(амино(1-(4-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 37 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 367, 369 (3 : 2), эксперимент: 367, 369 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,32 (дд, *J* = 7,1, 2,1 Гц, 1H), 6,08 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,20 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,02 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,86 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,11 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,07–2,95 (м, 1H), 2,51–2,41 (м, 1H), 2,12 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,60–1,30 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,94.

Пример 178. Соединение 151 (2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 151

[1262] Стадия a:

[1263] Смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,24 ммоль), 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-

амина (52 мг, 0,29 ммоль) и K_2CO_3 (66 мг, 0,48 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали в течение 6 ч при 80 °C в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/2), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,11 г, 71 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_2S_2$ $[M + H^+]^+$: 518, 520 (3 : 2), эксперимент: 518, 520 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,40 (дд, *J* = 21,4, 13,8 Гц, 2H), 4,61–4,65 (м, 2H), 4,47–4,39 (м, 1H), 3,98–3,90 (м, 1H), 3,77 (д, *J* = 12,6 Гц, 2H), 3,05–2,84 (м, 2H), 2,12 (д, *J* = 13,4 Гц, 2H), 1,47–1,43 (м, 1H), 1,39–1,20 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

[1264] Стадия b:

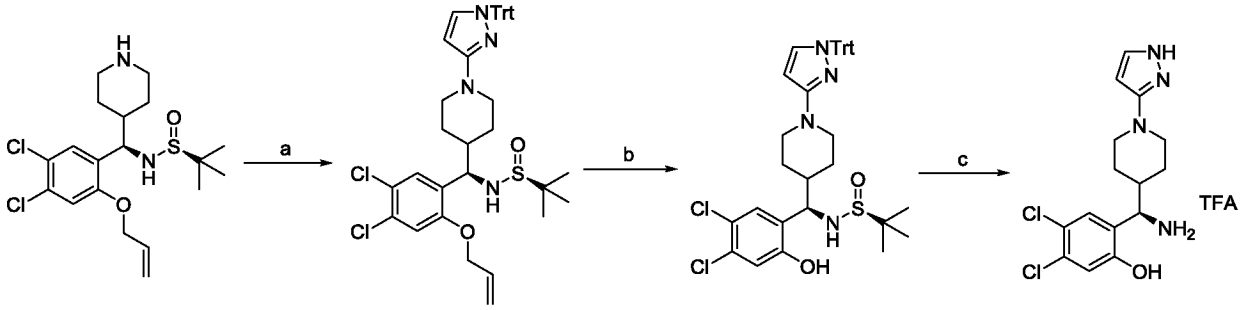
[1265] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,21 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (48 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}Cl_2N_5O_2S_2$ $[M + H]^+$: 478, 480 (3 : 2), эксперимент: 478, 480 (3 : 2).

[1266] Стадия c:

[1267] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс

0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 23% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,48 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 151 (2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного вещества (37 мг, 47% в 2 стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2N_5OS$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), эксперимент: 374, 376 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,20 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,90 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,71 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 3,22–3,01 (м, 2H), 2,40–2,36 (м, 1H), 2,02–2,10 (м, 1H), 1,51–1,57 (м, 1H), 1,46–1,30 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.

Пример 179. Соединение 154 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 154

[1268] Стадия a:

[1269] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, 0,60 ммоль) и 3-йодо-1-(трифенилметил)-1*H*-пиразола (0,31 г, 0,72 ммоль) в ДМСО (3 мл) в процессе перемешивания добавляли Cs_2CO_3 (0,58 г, 1,79 ммоль), L-пролин (27 мг, 0,24 ммоль) и CuI (23 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 120 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-

метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (50 мг, 8%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{41}H_{44}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 727, 729 (3 : 2), эксперимент: 727, 729 (3 : 2).

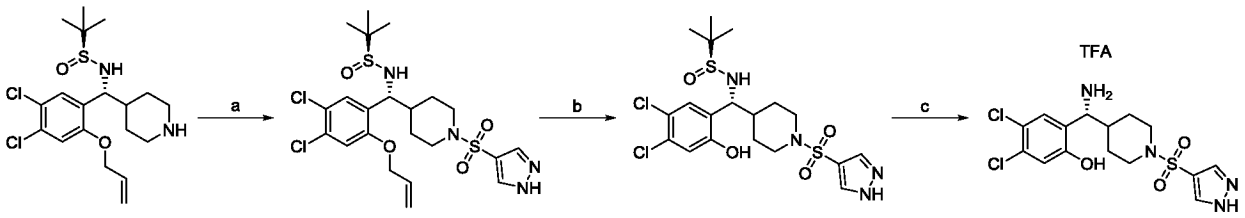
[1270] Стадия b:

[1271] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[1-(трифенилметил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,07 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (50 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 687, 689 (3 : 2), эксперимент: 687, 689 (3 : 2);

[1272] Стадия c:

[1273] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[1-(трифенилметил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 28% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,65 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 154 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного вещества (2,4 мг, 8 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), эксперимент: 341, 343 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,18 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,84 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,68 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,89 (тд, *J* = 12,6, 2,9 Гц, 1H), 2,83–2,70 (м, 1H), 2,33–2,21 (м, 1H), 2,08–1,99 (м, 1H), 1,60–1,48 (м, 1H), 1,44–1,30 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.

Пример 180. Соединение 158 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 158

[1274] Стадия a:

[1275] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,12 ммоль) и Et_3N (24 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли 1*H*-пиразол-4-сульфонилхлорид (20 мг, 0,12 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (70 мг, 85 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_4S_2$ $[M + H]^+$: 549, 551 (3 : 2), эксперимент: 549, 551 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (с, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,11–5,86 (м, 1H), 5,46–5,22 (м, 2H), 4,67–4,07 (м, 3H), 3,85–3,71 (м, 2H), 2,18 (т, *J* = 11,5 Гц, 2H), 2,09 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,79–1,68 (м, 1H), 1,61–1,27 (м, 3H), 1,16 (с, 9H).

[1276] Стадия b:

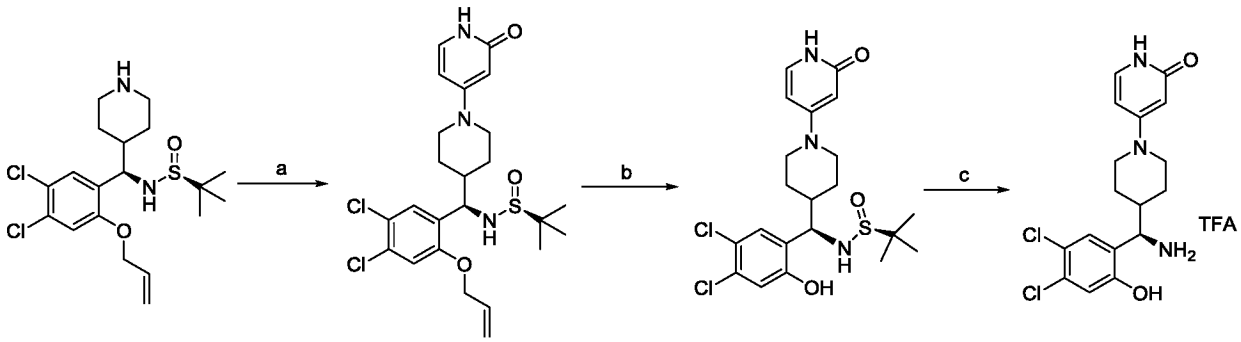
[1277] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (70 мг, 0,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,5 мг, 0,001 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (10 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота, полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (70 мг,

неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_4S_2$ $[M + H]^+$: 509, 511 (3 : 2), эксперимент: 509, 511 (3 : 2).

[1278] Стадия c:

[1279] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (70 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 11% B до 31% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,68 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 158 (2-[(*R*)-амино[1-(1*H*-пиразол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота) в виде пурпурного вещества (49,9 мг, 75 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), эксперимент: 405, 407 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) ^{1}H ЯМР δ 8,00 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,16 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,91–3,78 (м, 1H), 3,75–3,67 (м, 1H), 2,23–2,10 (м, 2H), 2,12–1,97 (м, 2H), 1,57–1,45 (м, 1H), 1,45–1,28 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,06.

Пример 181. Соединение 180 (4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 180

[1280] Стадия a:

[1281] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,19 ммоль) и 4-фтор-1,2-

дигидропиридин-2-она (32 мг, 0,29 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) в процессе перемешивания добавляли K_2CO_3 (53 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (90 мг, 92 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), эксперимент: 512, 514 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,46–6,31 (м, 1H), 6,13–5,93 (м, 2H), 5,48–5,28 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,38–4,30 (м, 2H), 4,08–3,88 (м, 2H), 3,08–2,80 (м, 2H), 2,31–2,02 (м, 2H), 1,60–1,42 (м, 1H), 1,42–1,24 (м, 2H), 1,17 (с, 9H).

[1282] Стадия b:

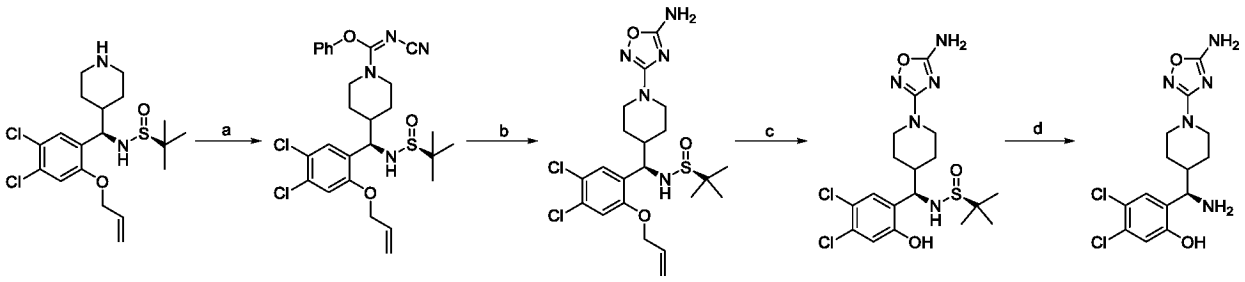
[1283] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,18 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (13 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (90 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 472, 474 (3 : 2), эксперимент: 472, 474 (3 : 2).

[1284] Стадия c:

[1285] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 28% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время

удерживания: 6,42 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 180 (4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он трифторуксусная кислота) в виде светло-зеленого сиропа (46 мг, 55 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 368, 370 (3 : 2), эксперимент: 368, 370 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51–7,41 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,51 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,94 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,21–4,08 (м, 2H), 4,02 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,17–2,89 (м, 2H), 2,50–2,38 (м, 1H), 2,11–2,01 (м, 1H), 1,53–1,38 (м, 2H), 1,37–1,20 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,12.

Пример 182. Соединение 183 ((2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол))



Соединение 183

[1286] Стадия a:

[1287] К раствору (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли циано(дифеноксиметилиден)амин (0,34 г, 1,43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70 °C. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили (фенил *N*-циано-4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксимидата) в виде почти белого твердого вещества (70 мг, 17 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3S$ $[M + H]^+$: 563, 565 (3 : 2), эксперимент: 563, 565 (3 : 2).

[1288] Стадия b:

[1289] К раствору (фенил *N*-циано-4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксимидата) (65 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли $NH_2OH \cdot HCl$ (48 мг, 0,69

ммоль) и диизопропилэтиламин (0,15 г, 1,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюировали смесью ДХМ и MeOH (20/1), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого твердого вещества (19 мг, 36 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2), эксперимент: 502, 504 (3 : 2).

[1290] Стадия c:

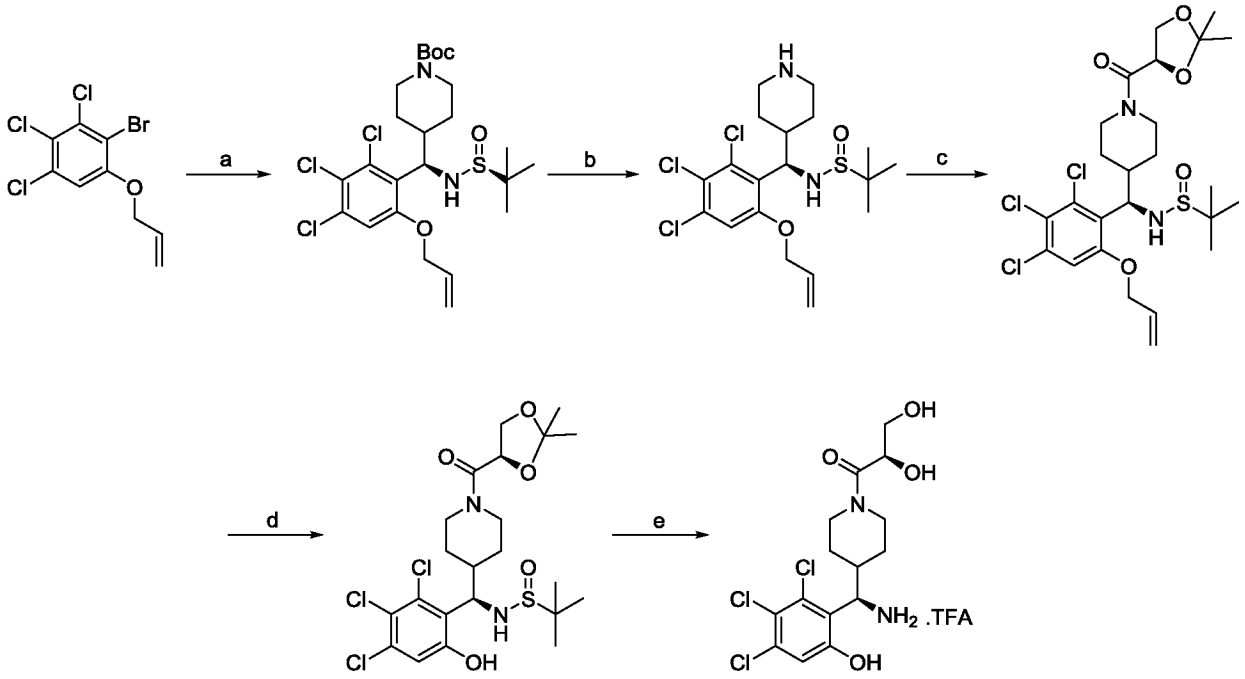
[1291] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (15 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (50 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2).

[1292] Стадия d:

[1293] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил](4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,8 мл) при 0 °C. Реакционный раствор перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Раствор нейтрализовали до получения pH 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3,

подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 30% B до 50% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 183 (2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (9,8 мг, 16 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2N_5O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), эксперимент: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 3,82 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 2,90–2,78 (м, 1H), 2,75 (тд, *J* = 12,6, 3,0 Гц, 1H), 1,94 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,45–1,20 (м, 3H).

Пример 183. Соединение 188 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 188

[1294] Стадия a:

[1295] В смесь 2-бром-3,4,5-трихлор-1-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (промежуточное соединение 9, пример 9) (0,35 г, 1,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,26 мл, 1,65 ммоль, 2,50 моль/л в гексане при -65 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч при -65 °C, раствор *трет*-бутил 4-([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,53 г, 1,66 ммоль) в ТГФ (5 мл) по капле добавляли в течение более чем 10 мин при -65 °C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч при -65 °C.

Полученную смесь гасили водой (50 мл) при -65 °C и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5:1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино][2,3,4-трихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (0,25 г, 37 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{35}Cl_3N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 553, 555, 557 (3 : 3 : 1), эксперимент: 553, 555, 557 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,98 (с, 1H), 6,12–5,95 (м, 1H), 5,47–5,40 (м, 2H), 4,76 (т, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,65–4,56 (м, 2H), 4,48–4,41 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 4,26–4,01 (м, 2H), 2,76–2,46 (м, 3H), 2,35 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 1,40–1,12 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,05 (с, 9H).

[1296] Стадия b:

[1297] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино][2,3,4-трихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,45 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали до получения pH 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ при 0 °C, а затем экстрагировали этилацетатом (5 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3,4-трихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,14 г, 62 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{27}Cl_3N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 453, 455, 457 (3 : 3 : 1), эксперимент: 453, 455, 457 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03 (с, 1H), 6,14–6,04 (м, 1H), 5,48–5,39 (м, 2H), 5,18–4,99 (м, 1H), 4,82 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,74–4,55 (м, 2H), 3,59 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,42 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,03–2,79 (м, 2H), 2,55–2,44 (м, 1H), 2,36–2,19 (м, 1H), 1,72–1,41 (м, 3H), 1,09 (с, 9H).

[1298] Стадия c:

[1299] В раствор HATU (0,20 г, 0,53 ммоль) и (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (77 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3,4-трихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-

метилпропан-2-сульфинамид (0,12 г, 0,26 ммоль) и Et_3N (54 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3 в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3,4-трихлорфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (44 мг, 28 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{35}Cl_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 581, 583, 585 (3 : 3 : 1), эксперимент: 581, 583, 585 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03 (с, 1H), 6,14–5,93 (м, 1H), 5,54–5,32 (м, 2H), 4,83–4,34 (м, 4H), 3,97–3,48 (м, 4H), 3,18–2,90 (м, 2H), 2,70–2,49 (м, 2H), 2,30–2,16 (м, 1H), 1,50-1,20 (м, 9H), 1,03 (с, 9H).

[1300] Стадия d:

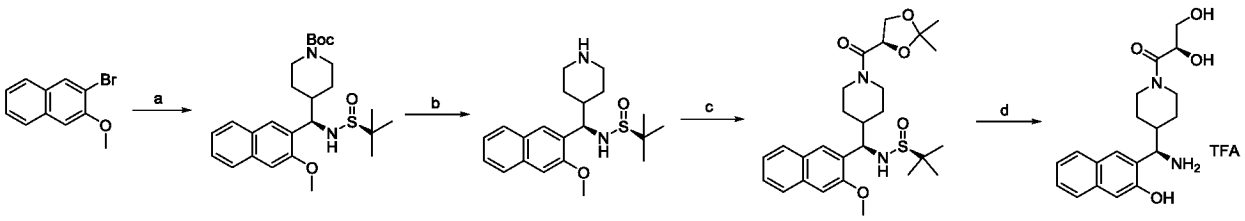
[1301] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(аллилокси)-2,3,4-трихлорфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (40 мг, 0,07 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (9 мг, 0,007 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (6 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (*S*)-*N*-((*R*)-(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{31}Cl_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (1 : 1), эксперимент: 541, 543 (1 : 1).

[1302] Стадия e:

[1303] Раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 23% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 188 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (11,9 мг, 30 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 397, 399, 401 (3 : 3 : 1), эксперимент: 397, 399, 401 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,13 (с, 1H), 4,73–4,49 (м, 3H), 4,18 (дд, *J* = 65,2, 13,9 Гц, 1H), 3,79–3,50 (м, 2H), 3,20–2,91 (м, 1H), 2,75–2,48 (м, 2H), 2,17–2,00 (м, 1H), 1,54–1,27 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,95.

Пример 184. Соединение 189 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(3-гидроксинафталин-2-ил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 189

[1304] Стадия a:

[1305] В раствор 2-бром-3-метоксинафталина (0,30 г, 1,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,61 мл, 1,5 ммоль, 2,5 моль/л в смеси гексанов) при -78 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси в течение 5 мин при -78 °C по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч от -78 °C до комнатной температуры. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-(3-метоксинафталин-2-ил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого

вещества (0,50 г, 83 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 475, эксперимент: 475; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,49–7,43 (м, 1H), 7,40–7,34 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,25–4,12 (м, 2H), 4,08–3,95 (м, 4H), 3,18–3,07 (м, 1H), 2,77–2,49 (м, 2H), 2,20–1,98 (м, 1H), 1,83–1,59 (м, 1H), 1,51–1,28 (м, 11H), 1,26 (с, 9H).

[1306] Стадия b:

[1307] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(3-метоксинафталин-2-ил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,60 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь ощелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-метоксинафталин-2-ил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,25 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 375, эксперимент: 375.

[1308] Стадия c:

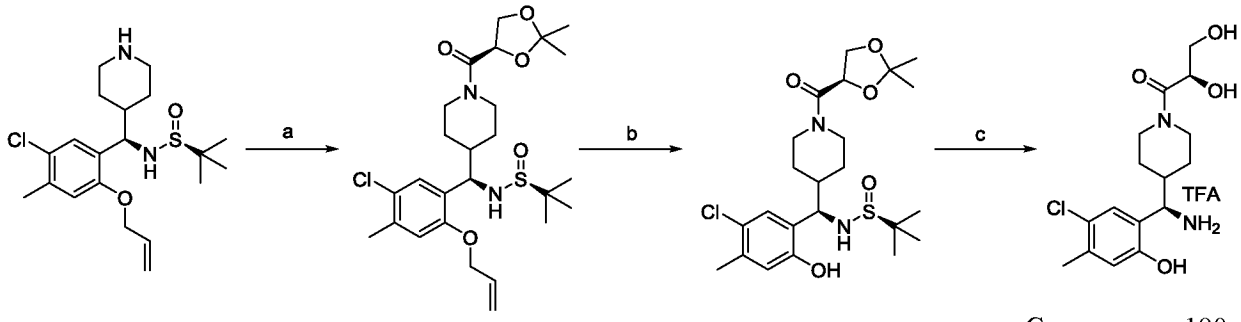
[1309] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,15 г, 1,00 ммоль) и HATU (0,51 г, 1,30 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-метоксинафталин-2-ил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,25 г, 0,70 ммоль) и Et_3N (0,20 г, 2,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](3-метоксинафталин-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,13 г, 38 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 503, эксперимент: 503; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,60–7,44 (м, 2H), 7,40 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,76–4,61 (м, 1H), 4,53–4,28 (м, 2H), 4,26–4,04

(м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95–3,48 (м, 1H), 3,19–2,82 (м, 1H), 2,69–2,44 (м, 1H), 2,40–2,12 (м, 2H), 1,45–1,23 (м, 9H), 1,12 (д, J = 13,4 Гц, 9H).

[1310] Стадия d:

[1311] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](3-метоксинафталин-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,16 г, 0,30 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (0,39 г, 1,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,38 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 189 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(3-гидроксинафталин-2-ил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого твердого вещества (29 мг, 21 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{24}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 345, эксперимент: 345; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82–7,75 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49–7,42 (м, 1H), 7,35 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,72–4,43 (м, 2H), 4,35–3,96 (м, 2H), 3,77–3,56 (м, 2H), 3,09 (дт, J = 60,5, 13,3 Гц, 1H), 2,82–2,49 (м, 2H), 2,10 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,54–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

Пример 185. Соединение 190 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 190

[1312] Стадия a:

[1313] В смесь (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (38 мг, 0,26 ммоль) и HATU (0,10 г, 0,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) в процессе перемешивания добавляли раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (70 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (1 мл) и Et_3N (35 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-5-хлор-4-метилфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,12 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), эксперимент: 527, 529 (3 : 1).

[1314] Стадия b:

[1315] В смесь (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-5-хлор-4-метилфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,23 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (52 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (17 мг, 0,46 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого масла (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 1), эксперимент: 487, 489 (3 : 1).

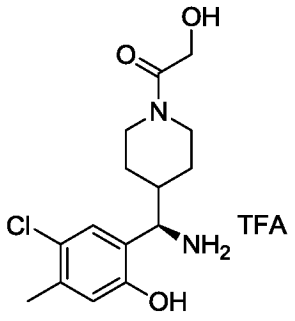
[1316] Стадия c:

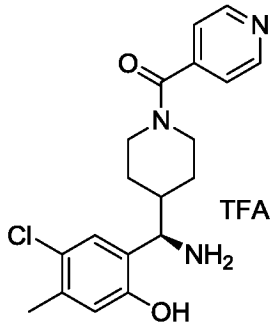
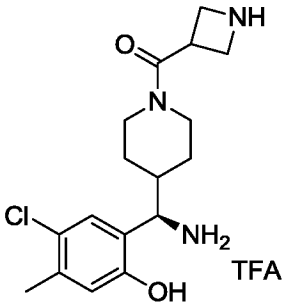
[1317] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, неочищенного) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18

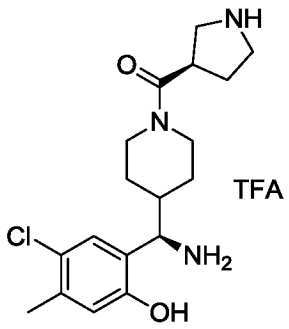
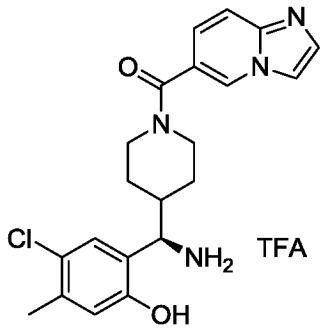
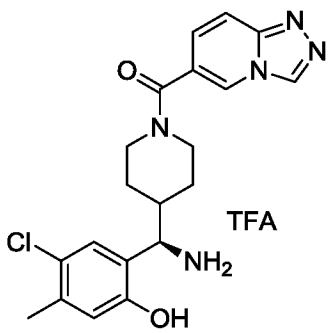
OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10 % B до 20 % B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 5,62 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 190 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (27 мг, 22 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 1), эксперимент: 343, 345 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,73–4,38 (м, 2H), 4,37–3,90 (м, 2H), 3,87–3,47 (м, 2H), 3,22–2,93 (м, 1H), 2,66 (дт, *J* = 45,2, 12,9 Гц, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,51–1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

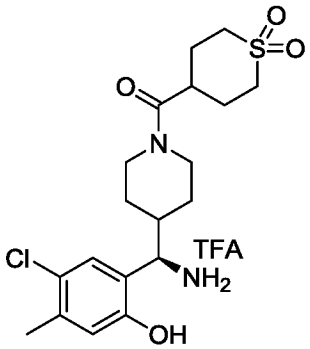
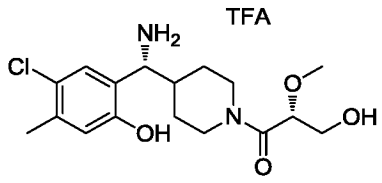
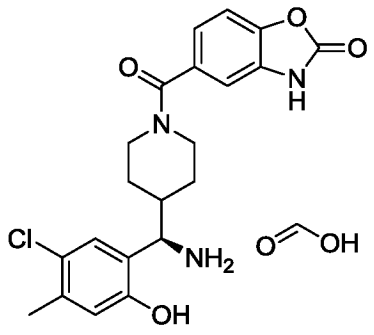
[1318] Соединения в Табл. 1c ниже получали аналогично описанию для соединения 190, начиная с (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

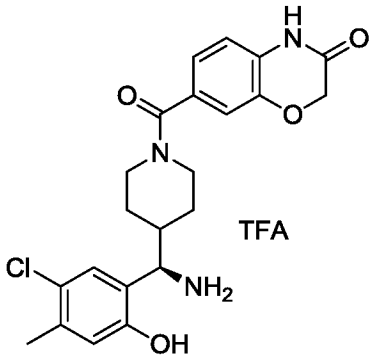
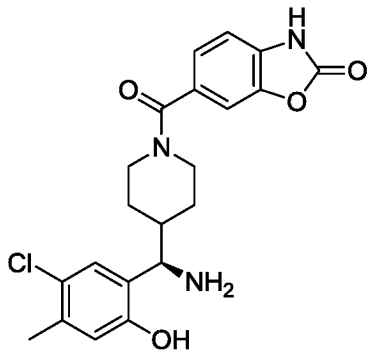
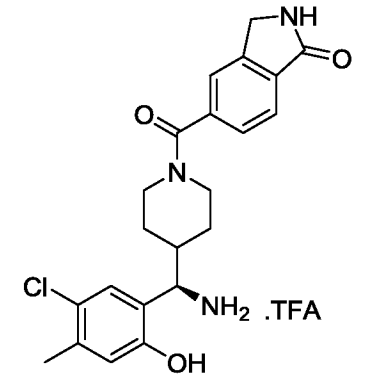
Таблица 1c

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
233		(*R*)-1-(4-(амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 313, 315 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 55,8, 13,5 Гц, 1H), 4,26–4,16 (м, 2H), 4,12 (дд, *J* = 14,5, 10,0 Гц, 1H), 3,80 (дд, *J* = 59,0, 13,8 Гц, 1H), 3,01 (дт, *J* = 47,6, 13,0 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 46,0, 12,7 Гц, 1H), 2,42–2,28 (м, 4H), 2,00 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,44–1,07 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
234		2-[(*R*)-амино[1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,95–8,60 (м, 2H), 7,84–7,51 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 57,3, 13,6 Гц, 1H), 4,16 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,73–3,44 (м, 1H), 3,27–3,01 (м, 1H), 2,88 (дт, *J* = 46,8, 13,0 Гц, 1H), 2,53–2,35 (м, 1H), 2,32 (д, *J* = 13,8 Гц, 3H), 2,18–1,84 (м, 1H), 1,57–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) -77,01.
235		2-[(*R*)-амино[1-(азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 338, 340 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,58 (дд, *J* = 53,8, 13,6 Гц, 1H), 4,35–4,18 (м, 4H), 4,18–3,91 (м, 2H), 3,65 (дд, *J* = 58,8, 13,9 Гц, 1H), 3,21–2,92 (м, 1H), 2,69 (дт, *J* = 48,3, 12,8 Гц, 1H), 2,45–2,28 (м, 4H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,51–0,95 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,32.

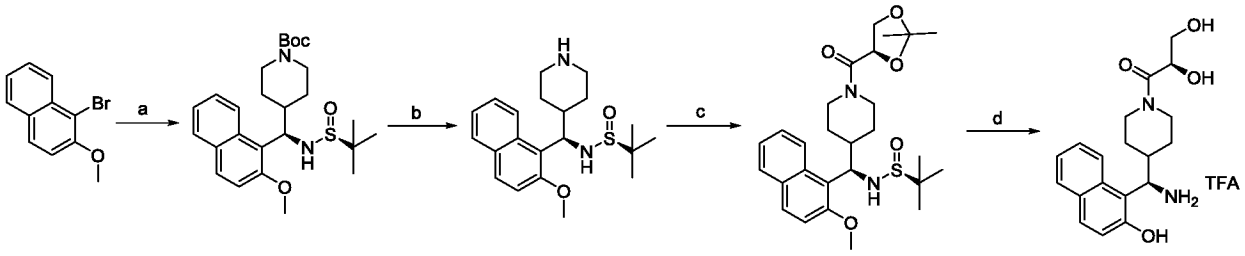
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
237		(4-((*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил)пиперидин-1-ил)((*R*)-пирролидин-3-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,55 (дд, *J* = 59,2, 13,4 Гц, 1H), 4,24–3,95 (м, 2H), 3,74–3,53 (м, 2H), 3,42–3,35 (м, 3H), 3,26–3,04 (м, 1H), 2,78–2,56 (м, 1H), 2,46–2,33 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,11–1,98 (м, 2H), 1,50–1,36 (м, 1H), 1,36–1,04 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,46.
238		2-[(*R*)-амино(1-[имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,98 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,06–7,87 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,75–4,46 (м, 1H), 4,25–4,01 (м, 1H), 4,01–3,57 (м, 1H), 3,44–3,35 (м, 1H), 3,16–2,72 (м, 1H), 2,52–2,38 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,22–1,73 (м, 1H), 1,64–1,22 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,25.
242		(*R*)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил(4-(амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,16 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,01–3,62 (с,

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
		трифторуксусная кислота	1H), 3,59–3,45 (м, 1H), 3,20–2,75 (м, 2H), 2,62–2,36 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,59–1,21 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,45.
247		(*R*)-(4-(амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил)пиперидин-1-ил)(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,58 (дд, *J* = 53,3, 13,5 Гц, 1H), 4,27–3,91 (м, 2H), 3,21–2,99 (м, 6H), 2,79–2,45 (м, 1H), 2,45–2,28 (м, 4H), 2,27–2,10 (м, 5H), 1,48–1,05 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,16.
250		(*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-2-метоксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 357, 359 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,72–4,46 (м, 1H), 4,46–4,17 (м, 2H), 4,17–4,01 (м, 1H), 3,80–3,59 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,18–2,95 (м, 1H), 2,78–2,54 (м, 1H), 2,48–2,22 (м, 4H), 2,10–1,91 (м, 1H), 1,51–0,97 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,16.
258		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3*H*-1,3-бензоксазол-2-он метановая кислота	$[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (с, 1H), 7,36–7,22 (м, 2H), 7,21–7,08 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,66 (д, *J* = 57,9 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,82 (д, *J* = 51,6 Гц, 1H),

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			3,28–2,54 (м, 2H), 2,39–2,31 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,17–1,83 (м, 1H), 1,56–1,33 (м, 3H).
265		7-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,4-дигидро-1,4-бензоксазин-3-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 430, 432 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 7,08–6,91 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 4,79–4,38 (м, 3H), 4,14 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,07–3,68 (м, 1H), 3,26–2,65 (м, 2H), 2,55–2,32 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,09 (с, 1H), 1,63–1,07 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,05.
271		6-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3*H*-1,3-бензоксазол-2-он	$[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,71–4,47 (м, 1H), 3,92 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 3,07–2,78 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,51–1,23 (м, 3H).
324		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,88 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,82–4,60 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,19–4,14 (м, 1H), 3,84–3,58 (м, 1H), 3,24–2,70 (м, 2H), 2,50–2,22 (м, 4H), 2,19–1,80 (м, 1H), 1,54–1,11 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			OD) δ -77,32.

Пример 186. Соединение 191 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 191

[1319] Стадия a:

[1320] В смесь 1-бром-2-метоксинафталина (0,35 г, 1,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,71 мл, 1,80 ммоль, 2,5 моль/л в смеси гексанов) при -78 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 °C в атмосфере азота. К вышеуказанному раствору по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 1,10 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 5 мин при -78 °C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-(2-метоксинафталин-1-ил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,30 г, 34 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 475, эксперимент: 475; ^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 7,97 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,84–7,79 (м, 2H), 7,56–7,48 (м, 1H), 7,42–7,35 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,01 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,30–

4,16 (м, 1H), 4,05–3,89 (м, 4H), 2,78–2,63 (м, 1H), 2,52–2,36 (м, 2H), 2,27–2,15 (м, 1H), 1,45 (д, J = 3,9 Гц, 12H), 0,97 (с, 9H).

[1321] Стадия b:

[1322] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(2-метоксинафталин-1-ил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре добавляли ТФК (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь ощелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(2-метоксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,2 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 375, эксперимент: 375; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12–8,04 (м, 1H), 7,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 1H), 7,60–7,53 (м, 1H), 7,53–7,46 (м, 1H), 7,44–7,36 (м, 1H), 5,01 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,55 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,09–2,98 (м, 1H), 2,88–2,73 (м, 1H), 2,69–2,58 (м, 1H), 2,56–2,29 (м, 1H), 1,70–1,56 (м, 1H), 1,50–1,26 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).

[1323] Стадия c:

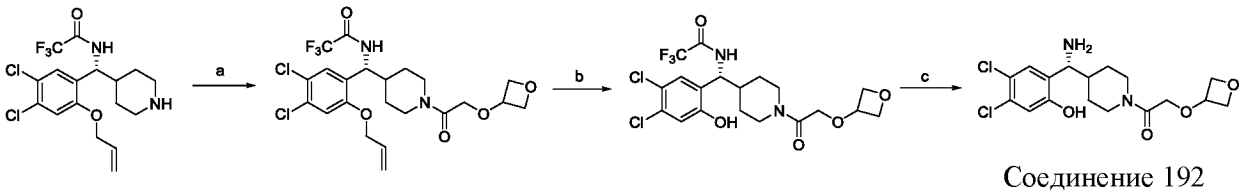
[1324] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (78 мг, 0,50 ммоль) и HATU (0,30 г, 0,80 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-(2-метоксинафталин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,50 ммоль) и Et_3N (0,16 г, 1,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 57%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](2-метоксинафталин-1-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,16 г, 47 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 503, эксперимент: 503; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97–7,90 (м,

1H), 7,90–7,80 (м, 3H), 7,59–7,49 (м, 1H), 7,44–7,30 (м, 1H), 4,98–4,83 (м, 1H), 4,82–4,46 (м, 2H), 4,45–4,29 (м, 1H), 4,29–4,19 (м, 1H), 4,10–4,02 (м, 3H), 4,02–3,90 (м, 1H), 3,89–3,49 (м, 1H), 3,20–2,98 (м, 1H), 2,68–2,29 (м, 2H), 1,60–1,22 (м, 9H), 1,01 (д, *J* = 3,6 Гц, 9H).

[1325] Стадия d:

[1326] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](2-метоксинафталин-1-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,16 г, 0,31 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (0,18 г, 1,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 4,70 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 191 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого твердого вещества (38 мг, 25%): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{24}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 345, эксперимент: 345; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,56 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,89–4,84 (м, 1H), 4,71 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,57–4,39 (м, 1H), 4,13 (дд, *J* = 115,7, 13,8 Гц, 1H), 3,81–3,52 (м, 2H), 3,05 (дт, *J* = 82,6, 13,2 Гц, 1H), 2,86–2,43 (м, 2H), 2,25–2,07 (м, 1H), 1,67–1,40 (м, 1H), 1,40–1,14 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,97.

Пример 187. Соединение 192 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-(оксетан-3-илокси)этан-1-он)



Соединение 192

[1327] Стадия a:

[1328] В раствор литио 2-(оксетан-3-илокси)ацетата (0,26 г, 1,85 ммоль) и HATU (0,70 г, 1,85 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2,2,2-трифторацетамид

(промежуточное соединение 38, пример 38) (0,38 г, 0,92 ммоль) и Et_3N (0,28 г, 2,77 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[2-(оксетан-3-илокси)ацетил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2,2-трифторацетамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,20 г, 37 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2).

[1329] Стадия b:

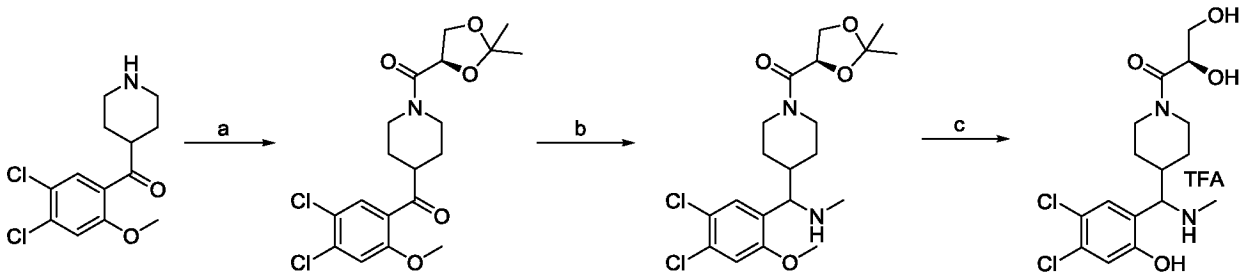
[1330] В раствор *N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[2-(оксетан-3-илокси)ацетил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,20 г, 0,38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4,4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (29 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[2-(оксетан-3-илокси)ацетил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2,2-трифторацетамид в виде коричневого твердого вещества (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ $[M + H]^+$: 485, 487 (3 : 2), эксперимент: 485, 487 (3 : 2);

[1331] Стадия c:

[1332] В раствор *N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[2-(оксетан-3-илокси)ацетил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2,2-трифторацетамида (0,20 г, 0,41 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания добавляли KOH (35 мг, 0,62 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь окисляли до pH 7 водным раствором HCl (1 *N*). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 24% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,35 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 192 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-(оксетан-3-илокси)этан-1-он) в виде почти

белого твердого вещества (45 мг, 30 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,81–4,70 (м, 2H), 4,70–4,41 (м, 4H), 4,30–4,12 (м, 2H), 3,92–3,72 (м, 2H), 3,10–2,91 (м, 1H), 2,71–2,43 (м, 1H), 2,12–1,92 (м, 2H), 1,48 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,42–1,05 (м, 2H).

Пример 188. Соединение 196 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 196

[1333] Стадия a:

[1334] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,61 г, 4,17 ммоль) в ДМФА (10 мл) в процессе перемешивания добавляли ЭДКИ (1,00 г, 5,22 ммоль) и HOBt (0,70 г, 5,18 ммоль) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)пиперидин (пример 3, стадия a) (1,00 г, 3,47 ммоль) и Et_3N (1,05 г, 10,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (80 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 30%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин в виде желтого масла (0,68 г, 34 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{23}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2);

[1335] Стадия b:

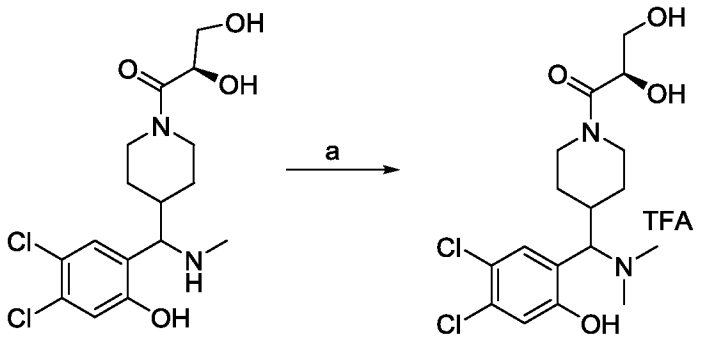
[1336] В смесь 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидина (0,46 г, 1,10 ммоль) и гидрохлорид метанамина (0,37 г, 5,52 ммоль) в ТГФ (20 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,00 г, 5,52 ммоль) при

комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры в вышеуказанную смесь $NaBH_4$ (8 мг, 0,22 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили H2O (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили [(4,5-дихлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил](метил)амин в виде желтого твердого вещества (0,39 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), эксперимент: 431, 433 (3 : 2).

[1337] Стадия c:

[1338] В раствор [(4,5-дихлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил](метил)амина (0,39 г, 0,90 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили с помощью MeOH (2 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,92 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 196 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (0,14 г, 30 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,71–4,31 (м, 2H), 4,31–4,03 (м, 2H), 3,85–3,51 (м, 2H), 3,25–2,98 (м, 1H), 2,84–2,36 (м, 5H), 2,05 (с, 1H), 1,54–1,01 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,19.

Пример 189. Соединение 193 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)

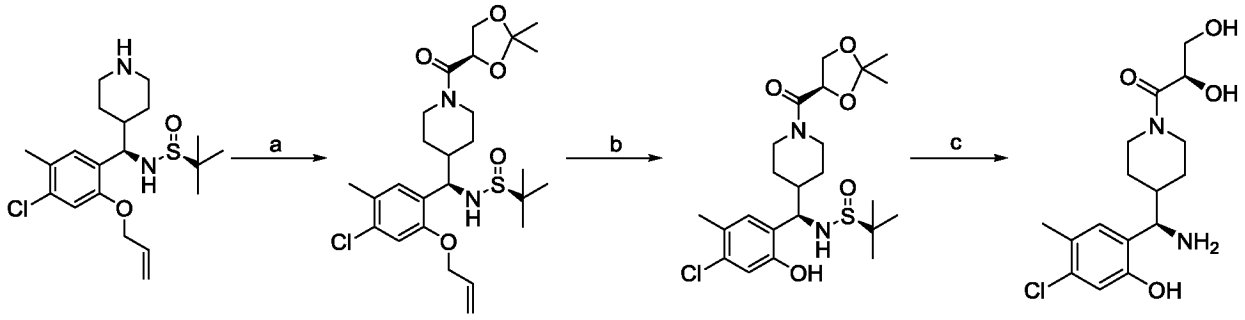


Соединение 193

[1339] Стадия a:

[1340] В смесь (2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-она (свободное основание соединения 196, пример 188) (50 мг, 0,13 ммоль), HOAc (35 мг, 0,42 ммоль) и HCHO (6 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (1 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_3CN$ (27 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (5 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,85 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 193 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (29 мг, 43 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), эксперимент: 391, 393 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,82–4,36 (м, 3H), 4,33–4,06 (м, 1H), 3,78–3,53 (м, 2H), 3,28–3,03 (м, 1H), 2,98–2,60 (м, 8H), 2,11–1,80 (м, 1H), 1,54 (с, 1H), 1,40–1,01 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,67.

Пример 190. Соединение 198 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-хлор-2-гидрокси-5-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 198

[1341] Стадия a:

[1342] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,34 ммоль) и HATU (151 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли Et_3N (53 мг, 0,53 ммоль) и *N*-[(*R*)-[4-хлор-5-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил] (пиперидин-4-ил)метил]-2,2-диметилпропанамид (0,10 г, 0,26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[(*R*)-[4-хлор-5-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2-диметилпропанамид в виде светло-желтого масла (180 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 527, 529 (3 : 1), эксперимент: 527, 529 (3 : 1).

[1343] Стадия b:

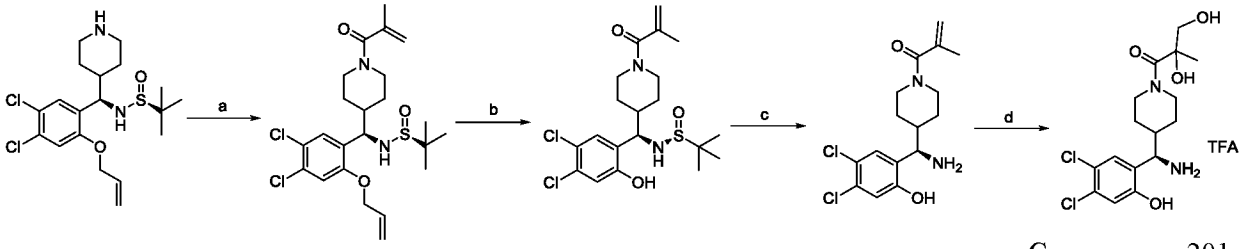
[1344] В раствор *N*-[(*R*)-[4-хлор-5-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2,2-диметилпропанамида (180 мг, неочищенного) и $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (5 мл) тремя частями в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (27 мг, 0,71 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(4-хлор-2-гидрокси-5-метилфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого масла (0,12 г, неочищенного), которое

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), эксперимент: 527, 529 (3 : 1).

[1345] Стадия c:

[1346] В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-(4-хлор-2-гидрокси-5-метилфенил)(1-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, неочищенного) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 11% B до 26% B в течение 9 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,1 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 198 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-хлор-2-гидрокси-5-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (26,1 мг, 31% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 1), эксперимент: 343, 345 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,98 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,67–4,40 (м, 2H), 4,10 (дд, *J* = 48,1, 13,7 Гц, 1H), 3,85 (дд, *J* = 7,9, 3,6 Гц, 1H), 3,76–3,53 (м, 2H), 3,10–2,96 (м, 1H), 2,73–2,50 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,02 (с, 2H), 1,53–1,40 (м, 1H), 1,33–1,14 (м, 2H).

Пример 191. Соединение 201 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 201

[1347] Стадия a:

[1348] В раствор 2-метилпроп-2-еноевой кислоты (92 мг, 1,07 ммоль) и HATU (0,41 г, 1,07 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,72 ммоль) и Et_3N (0,14 г, 1,43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор

гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метилпроп-2-еноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде почти белого полутвердого вещества (0,30 г, 86 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 2), эксперимент: 487, 489 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,11–5,97 (м, 1H), 5,48–5,32 (м, 2H), 5,21 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,72–4,24 (м, 3H), 4,18–3,92 (м, 1H), 3,10–2,87 (м, 1H), 2,72–2,49 (м, 1H), 2,26–2,01 (м, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,52–1,39 (м, 3H), 1,25–1,12 (м, 9H).

[1349] Стадия b:

[1350] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-метилпроп-2-еноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,62 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (47 мг, 1,23 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метилпроп-2-еноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (0,24 г, 87 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 447, 449 (3 : 2), эксперимент: 447, 449 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,36 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,64–4,28 (м, 2H), 4,16–3,88 (м, 2H), 3,18–2,95 (м, 1H), 2,78–2,58 (м, 1H), 2,21 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 2,15–2,06 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,41 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,33–1,19 (м, 1H), 1,14 (с, 9H).

[1351] Стадия c:

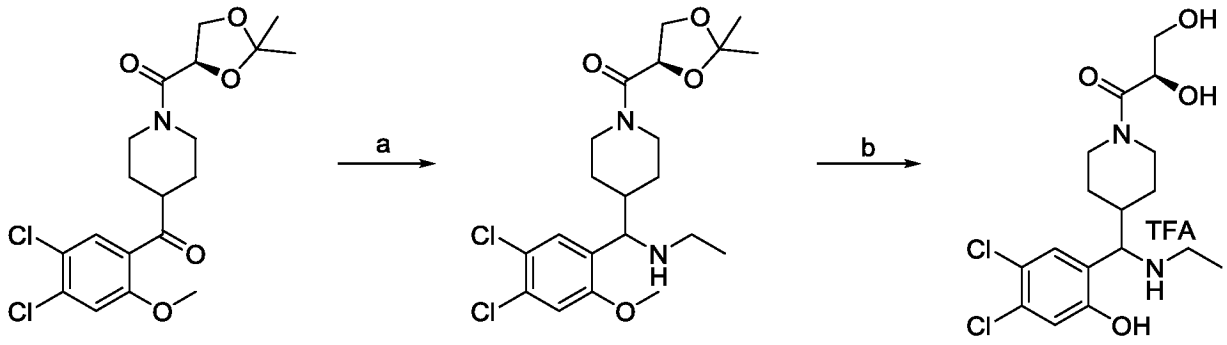
[1352] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метилпроп-2-еноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в

результате чего получили 1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил] -2-метилпроп-2-ен-1-он в виде светло-желтого масла (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 2), эксперимент: 343, 345 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,72–4,40 (м, 1H), 4,23–3,94 (м, 2H), 3,25–2,98 (м, 1H), 2,88–2,52 (м, 1H), 2,47–2,34 (м, 1H), 2,11–1,97 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,47–1,28 (м, 3H).

[1353] Стадия d:

[1354] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-метилпроп-2-еноил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,34 ммоль) и лимонной кислоты (48 мг, 0,25 ммоль) в *t*-BuOH (1 мл) и воде (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $K_2OsO_2(OH)_4$ (31 мг, 0,08 ммоль) и NMO (47 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 20%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК). Части, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 12% B до 23% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 6,38 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 201 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (55 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,75–4,50 (м, 2H), 4,15 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,07–2,54 (м, 2H), 2,49–2,31 (м, 1H), 2,11–1,91 (м, 1H), 1,51–1,09 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

Пример 192. Соединение 202 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(этиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 202

[1355] Стадия a:

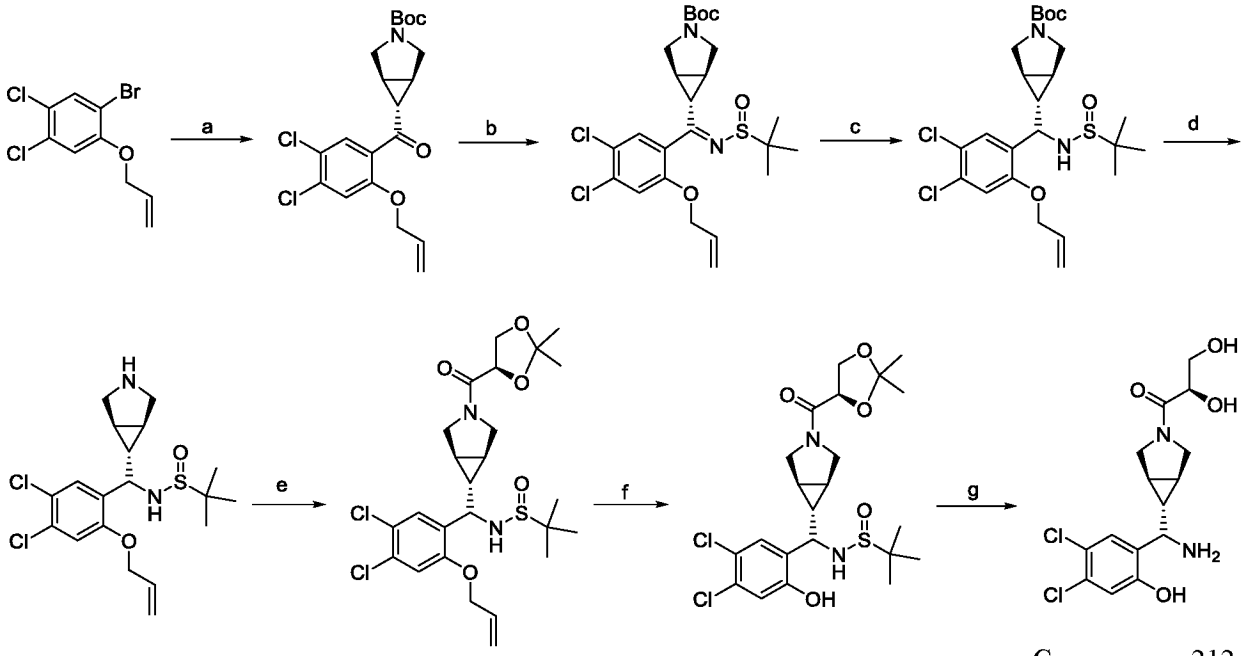
[1356] В смесь 4-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидина (пример 188, стадия a) (0,22 г, 0,53 ммоль) и гидрохлорид этанамина (0,22 г, 2,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,60 г, 2,64 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры в вышеуказанную смесь добавляли $NaBH_4$ (34 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили H2O (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили [(4,5-дихлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил](этил)амин в виде желтого твердого вещества (0,23 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 445, 447 (3 : 2), эксперимент: 445, 447 (3 : 2).

[1357] Стадия b:

[1358] В раствор [(4,5-дихлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил](этил)амина (0,23 г, 0,52 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (0,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,57 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 202 ((2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(этиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (56 мг, 21 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), эксперимент: 391, 393 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,73–4,42 (м, 2H), 4,31–4,02 (м, 2H), 3,66 (д, *J* = 19,9 Гц, 2H), 3,08 (дт, *J* = 45,1, 12,8 Гц, 1H), 2,98–2,80 (м, 2H), 2,66 (дт, *J* = 44,7, 12,8 Гц, 1H), 2,56–2,23 (м, 1H), 2,18–1,95 (м, 1H), 1,54–1,07 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,24.

Пример 193. Соединение 212 ((2*R*)-1-[(1*R*,5*S*,6*R*)-6-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 212

[1359] Стадия a:

[1360] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (1,12 г, 4,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (3,98 мл, 5,18 ммоль, 1,3 моль/л в ТГФ) при -10 °C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем раствор *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилата

(0,28 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) по капле добавляли в течение 0,5 ч при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,19 г, 40 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 412, 414 (3 : 2), эксперимент: 412, 414 (3 : 2); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (с, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 6,14–5,96 (м, 1Н), 5,56–5,35 (м, 2Н), 4,66–4,57 (м, 2Н), 3,75–3,54 (м, 3Н), 3,54–3,39 (м, 2Н), 2,32–2,27 (м, 2Н), 1,47 (д, J = 2,6 Гц, 9Н).

[1361] Стадия b:

[1362] В раствор *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилата (0,19 г, 0,46 ммоль) и *трет*-бутансульфинамида (84 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,42 г, 1,84 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, и фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилат в виде желтого масла (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 515, 517 (3 : 2), эксперимент: 515, 517 (3 : 2).

[1363] Стадия c:

[1364] В раствор *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилата (0,20 г, 0,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (29 мг, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,18 г, 90 %), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), эксперимент: 517, 519 (3 : 2).

[1365] Стадия d:

[1366] В раствор *трет*-бутил (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,18 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и нейтрализовали до получения pH 7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 х 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,18 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 417, 419, (3 : 2), эксперимент: 417, 419, (3 : 2).

[1367] Стадия e:

[1368] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,86 ммоль) и HATU (0,33 г, 0,86 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,18 г, 0,43 ммоль) и Et_3N (0,13 г, 1,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 х 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации

фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 56%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,14 г, 56 % в четыре стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 545, 547, (3 : 2), эксперимент: 545, 547 (3 : 2).

[1369] Стадия f:

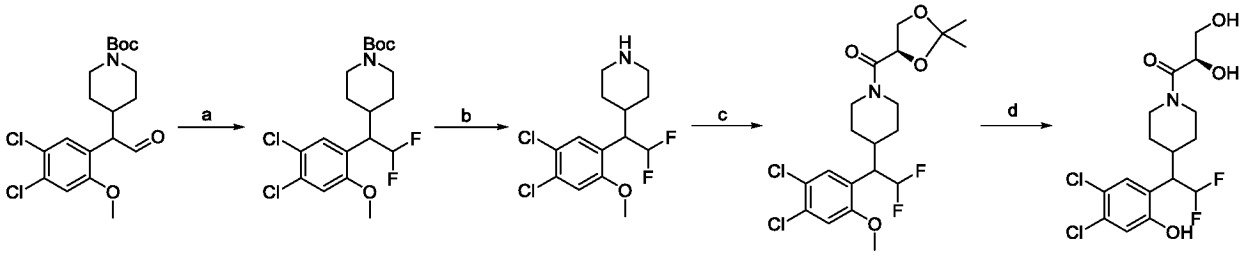
[1370] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,14 г, 0,26 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (19 мг, 0,51 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого масла (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 505, 507 (3 : 2), эксперимент: 505, 507 (3 : 2).

[1371] Стадия g:

[1372] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и HCl (1 *N*, 20 мл). Органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 20 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 20% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,55 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили

соединение 212 ((2*R*)-1-[(1*R*,5*S*,6*R*)-6-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (3 мг, 16 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H - 17]^+$: 344, 346 (3 : 2), эксперимент: 344, 346 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53–7,40 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,40–4,12 (м, 1H), 4,04–3,85 (м, 2H), 3,85–3,58 (м, 3H), 3,56–3,38 (м, 2H), 2,01–1,68 (м, 2H), 1,42–1,27 (м, 1H).

Пример 194. Соединение 214 ((2*R*)-1-[4-[1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 214

[1373] Стадия a:

[1374] В раствор *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 49, пример 49) (0,30 г, 0,75 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли DAST (0,72 г, 4,47 ммоль) при -70 °C. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) при температуре 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 35 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,22 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{25}Cl_2F_2NO_3$ $[M + H]^+$: 424, 426 (3 : 2), эксперимент: 424, 426 (3 : 2).

[1375] Стадия b:

[1376] В раствор *трет*-бутил 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-карбоксилата (0,22 г, 0,52 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на

следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2F_2NO$ $[M + H]^+$: 324, 326 (3 : 2), эксперимент: 324, 326 (3 : 2).

[1377] Стадия c:

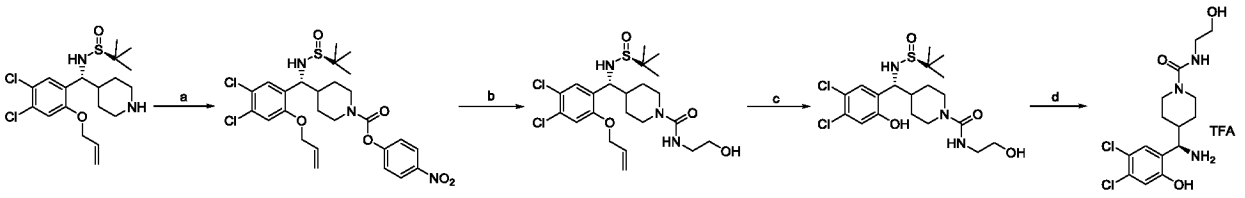
[1378] В раствор 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторэтил]пиперидин (0,17 г, 0,52 ммоль) и (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,92 г, 0,63 ммоль) и HOBt (0,11 г, 0,78 ммоль) и Et_3N (0,16 г, 1,57 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания частями добавляли ЭДКИ (0,16 г, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1), в результате чего получили 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторэтил]-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин в виде светло-желтого масла (90 мг, 38 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{25}Cl_2F_2NO_4$ $[M + H]^+$: 452, 454 (3 : 2), эксперимент: 452, 454 (3 : 2).

[1379] Стадия d:

[1380] В раствор 4-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторэтил]-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидина (90 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (0,15 г, 0,60 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 30% B до 55% B в течение 7 мин; детектор: 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 214 ((2*R*)-1-[4-[1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (21,2 мг, 25 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{19}Cl_2F_2NO_4$ $[M + H]^+$: 398, 400 (3 : 2), эксперимент: 398, 400 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (c, 1H), 6,96 (c, 1H),

6,26 (тд, *J* = 56,3, 4,3 Гц, 1H), 4,62–4,34 (м, 2H), 4,07 (дд, *J* = 45,8, 13,8 Гц, 1H), 3,78–3,59 (м, 2H), 3,39–3,32 (м, 1H), 3,08 (дт, *J* = 40,5, 12,8 Гц, 1H), 2,68 (дт, *J* = 41,1, 13,0 Гц, 1H), 2,23 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,08 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 1,67–1,25 (м, 2H), 1,26–0,98 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -119,02, -119,20.

Пример 195. Соединение 209 (4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-*N*-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид трифторуксусная кислота)



Соединение 209

[1381] Стадия a:

[1382] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,47 ммоль) и Et_3N (96 мг, 0,95 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (0,10 г, 0,57 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/3), в результате чего получили 4-(дигидроксиамино)фенил 4-([[*трет*-бутил(гидрокси)-лямбда3-сульфанил]амино](4,5-дихлор-2-пропоксициклогексил)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,25 г, 75 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 584, 586 (3 : 2), эксперимент: 584, 586 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,20–6,05 (м, 1H), 5,47 (дд, *J* = 17,4, 1,7 Гц, 1H), 5,36 (дд, *J* = 10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,70–4,53 (м, 3H), 4,45–4,07 (м, 2H), 3,18–2,78 (м, 2H), 2,30–2,20 (м, 1H), 2,13–1,99 (м, 1H), 1,50–1,25 (м, 3H), 1,15 (с, 9H).

[1383] Стадия b:

[1384] В смесь 4-нитрофенил 4-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли 2-аминоэтан-1-ол (0,40 г, 6,84 ммоль)

при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при 90 °C. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 35 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 25%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,5 % ТФК), в результате чего получили 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-*N*-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 62 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), эксперимент: 506, 508 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,16–6,04 (м, 1H), 5,50–5,29 (м, 2H), 4,67–4,48 (м, 3H), 4,14–3,92 (м, 2H), 3,58 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,28 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,86–2,62 (м, 2H), 2,14 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 2,03–1,88 (м, 1H), 1,36–1,17 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1385] Стадия c:

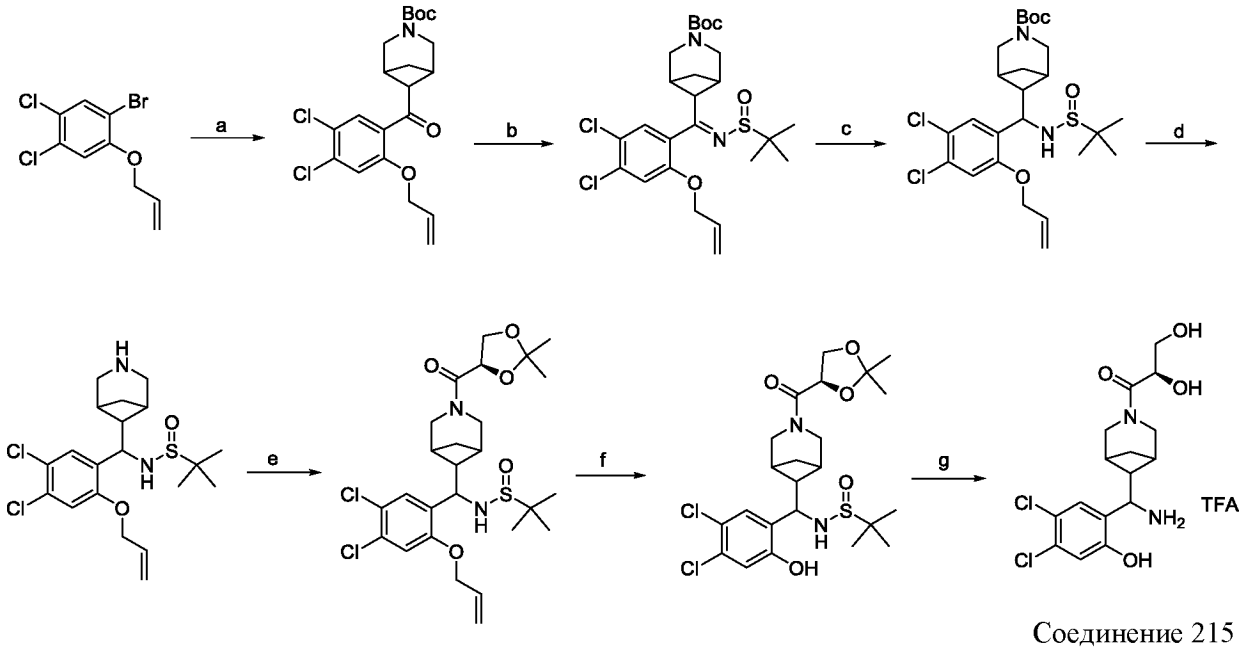
[1386] В смесь 4-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамида (0,11 г, 0,21 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,43 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-*N*-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид в виде коричневого полутвердого вещества (66 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 466, 468 (3 : 2), эксперимент: 466, 468 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,45–4,31 (м, 1H), 4,12–3,90 (м, 2H), 3,58 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,28 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,85–2,63 (м, 2H), 2,15 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 2,04–1,90 (м, 1H), 1,36–1,17 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1387] Стадия d:

[1388] К перемешанному раствору 4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-*N*-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамида (66 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 33% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 4,7 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 209 (4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-*N*-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 37 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 362, 364 (3 : 2), эксперимент: 362, 364 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,30–4,08 (м, 2H), 3,97 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,69–3,42 (м, 2H), 3,28 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,91–2,67 (м, 2H), 2,40–2,15 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 1H), 1,41–1,22 (м, 2H), 1,21–1,06 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.

Пример 196. Соединение 215 ((2*R*)-1-[6-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 215

[1389] Стадия a:

[1390] В смесь 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (1,07 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (15 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (3,90 мл, 5,07 ммоль, раствор 1,3 моль/л в ТГФ) при -10 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -10 °C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси по капле добавляли раствор *трет*-бутил 6-

[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат (0,36 г, 1,27 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 5 мин при -10 °C. Полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 2 ч при температуре -10 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 6-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (30 мг, 6 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 448, 450 (3 : 2), эксперимент: 448, 450 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (д, *J* = 27,1 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 27,9 Гц, 1H), 6,14–5,96 (м, 1H), 5,49–5,28 (м, 2H), 4,64–4,53 (м, 2H), 4,37–4,16 (м, 1H), 3,70–3,39 (м, 2H), 3,22 (дд, *J* = 11,6, 5,7 Гц, 1H), 2,80 (д, *J* = 27,5 Гц, 1H), 2,10 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,63–1,55 (м, 1H), 1,50–1,43 (м, 10H), 1,37–1,19 (м, 1H).

[1391] Стадия b:

[1392] В раствор *трет*-бутил 6-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилата (30 мг, 0,07 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (26 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (96 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (30 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 529, 531 (3 : 2), эксперимент: 529, 531 (3 : 2).

[1393] Стадия c:

[1394] В раствор *трет*-бутил 6-[(1*E*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (30 г,

0,06 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (10 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилат в виде светло-желтого масла (40 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), эксперимент: 531, 533 (3 : 2).

[1395] Стадия d:

[1396] В раствор *трет*-бутил 6-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор ощелачивали до получения pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-([3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (40 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), эксперимент: 431, 433 (3 : 2).

[1397] Стадия e:

[1398] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (20 мг, 0,14 ммоль) и HATU (71 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (1 мл) в процессе перемешивания добавляли N-([3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (40 мг, 0,09 ммоль) и Et_3N (28 мг, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-

ен-1-илокси)фенил]([3-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (10 мг, 26 % в четыре стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 559, 561 (3 : 2), эксперимент: 559, 561 (3 : 2).

[1399] Стадия f:

[1400] В раствор N-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([3-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (10 мг, 0,02 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1 мг, 0,001 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (1,3 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили N-[[4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(3-((4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-ил])метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (10 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2).

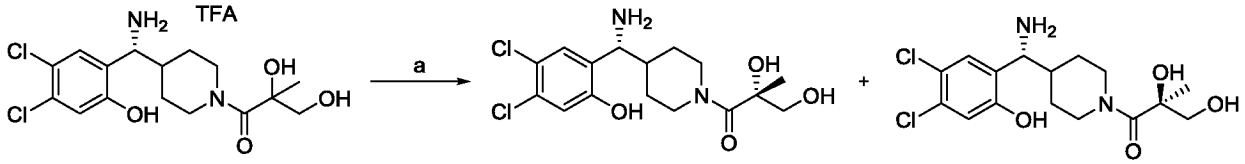
[1401] Стадия g:

[1402] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(3-((4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-6-ил])метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (10 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,50 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 215 ((2*R*)-1-[6-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (3,3 мг, 38 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), эксперимент: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): ^{1}H ЯМР δ 7,65–7,46 (м, 1H), 7,09 (дд, *J* = 6,9, 4,3 Гц, 1H), 4,85–4,45 (м, 2H), 4,25–3,87 (м, 1H), 3,87–3,62

(м, 4H), 3,62–3,40 (м, 1H), 3,10–2,97 (м, 1H), 2,78–2,55 (м, 1H), 2,46–2,27 (м, 1H), 2,27–2,06 (м, 1H), 1,59–1,41 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,23.

Пример 197. Соединение 217 (1-(4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он изомер 1)

Соединение 218 (1-(4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он изомер 2)



Соединение 217 Соединение 218

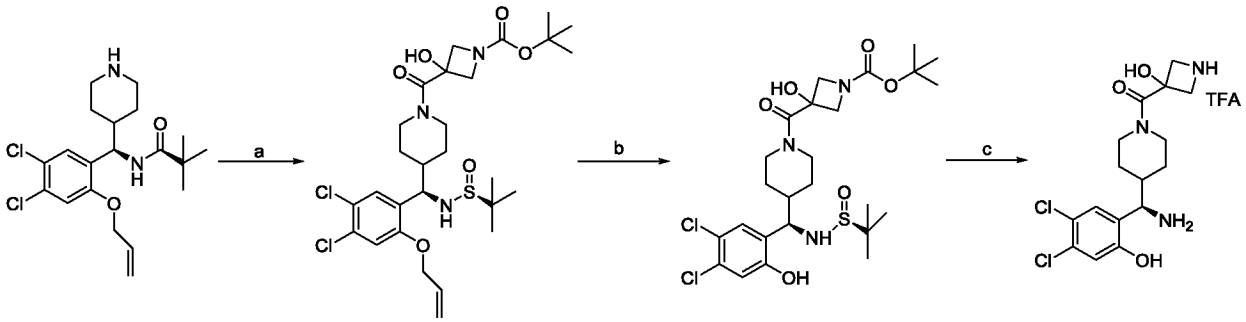
[1403] Стадия a:

[1404] 1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он трифторуксусная кислота (соединение 201, пример 191) (55 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 20 мин; детектор: УФ: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 12,76 мин; RT_2: 17,37 мин. объем вводимой пробы: 0,3 мл.

[1405] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 217 (1-(4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 24 %) на 12,76 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,74–4,45 (м, 2H), 3,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,71 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,56 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,04–2,37 (м, 2H), 2,15–1,93 (м, 2H), 1,48–1,40 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,33–1,09 (м, 2H).

[1406] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 218 (1-(4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропан-1-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (15 мг, 36 %) на 17,37 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,74–4,45 (м, 1H), 3,90 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,71 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,63–3,41 (м, 2H), 3,08–2,44 (м, 2H), 2,01 (дд, *J* = 34,1, 10,7 Гц, 2H), 1,50–1,42 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,34–1,06 (м, 2H).

Пример 198. Соединение 219 (3-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-3-ол трифторуксусная кислота)



Соединение 219

[1407] Стадия a:

[1408] В раствор 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-гидроксиазетидин-3-карбоновой кислоты (87 мг, 0,40 ммоль), ЭДКИ (96 мг, 0,50 ммоль) и HOBt (67 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,14 г, 0,34 ммоль) и Et_3N (0,10 г, 1,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,18 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 618, 620 (3 : 2), эксперимент: 618, 620 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,15–6,04 (м, 1H), 5,45 (д, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,34 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,66–4,60 (м, 2H), 4,58–4,26 (м, 4H), 3,98–3,76 (м, 3H), 3,11–2,90 (м, 1H), 2,75–2,56 (м, 1H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,11–2,00 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,39–1,17 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1409] Стадия b:

[1410] В смесь *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,29 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (17 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (22 мг, 0,58 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при

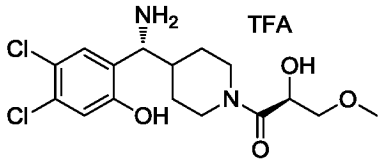
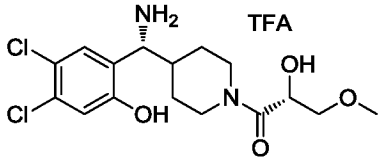
комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили H_2O (2 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат в виде коричневого твердого вещества (90 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 578, 580 (3 : 2), эксперимент: 578, 580 (3 : 2).

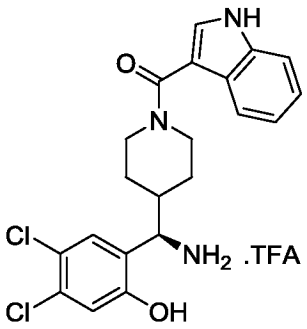
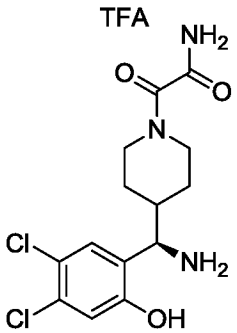
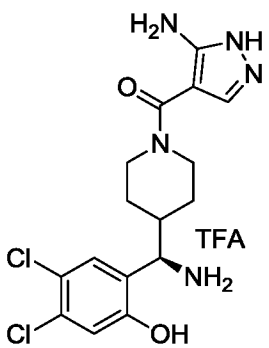
[1411] Стадия c:

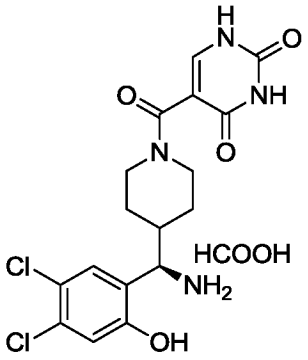
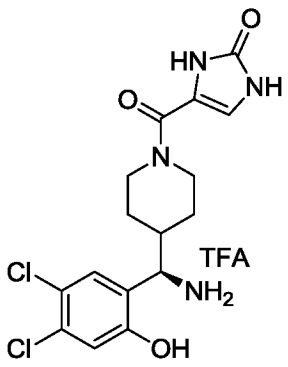
[1412] В раствор *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 15% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,42 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 219 (3-[4-[(*R*)-амино-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]азетидин-3-ол трифторуксусная кислота) в виде коричневого твердого вещества (38 мг, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), эксперимент: 374, 376 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,71–4,40 (м, 3H), 4,25–3,88 (м, 3H), 3,18–2,93 (м, 1H), 2,83–2,59 (м, 1H), 2,48–2,30 (м, 1H), 2,03 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 1,49–1,12 (м, 4H).

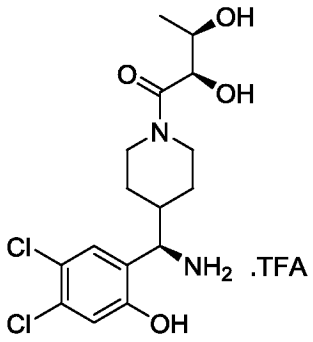
[1413] Соединения, указанные в Табл. 1d ниже получали аналогично описанию для соединения 219, начиная с (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

Таблица 1d

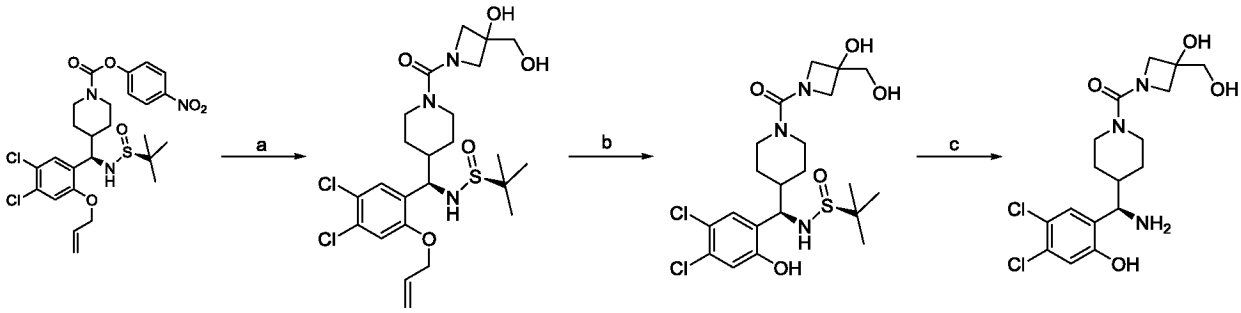
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
181		(2*S*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-метоксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,69–4,39 (м, 2H), 4,31–4,06 (м, 2H), 3,63–3,47 (м, 2H), 3,37 (д, *J* = 3,0 Гц, 3H), 3,07 (дт, *J* = 43,4, 12,3 Гц, 1H), 2,66 (дт, *J* = 46,7, 13,1 Гц, 1H), 2,43–2,30 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 1H), 1,48–1,05 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99.
197		(2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-метоксипропан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,68–4,45 (м, 2H), 4,32–4,04 (м, 2H), 3,58–3,43 (м, 2H), 3,37 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 3,17–2,94 (м, 1H), 2,66 (дт, *J* = 41,3, 12,9 Гц, 1H), 2,45–2,29 (м, 1H), 2,01 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,47–1,07 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,15.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
204		(*R*)-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)(1*H*-индол-3-ил)метанон трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 418, 420 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,73–7,55 (м, 2H), 7,42 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,29–7,14 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 4,65–4,32 (м, 2H), 4,20 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,17–2,90 (м, 2H), 2,50–2,32 (м, 1H), 2,13–1,95 (м, 1H), 1,56–1,26 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,07.
206		2-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,61–4,37 (м, 1H), 4,24–3,94 (м, 2H), 3,24–3,04 (м, 1H), 2,85–2,62 (м, 1H), 2,49–2,33 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,53–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,19.
211		2-[(*R*)-амино[1-(5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 384, 386 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,52 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 4,36 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,15-2,85 (м, 2H), 2,52-2,35 (м, 1H),

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			2,08-1,99 (м, 1H), 1,42-1,23 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,26.
252		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-дигидропиримидин-2,4-дион муравьиная кислота	$[M + H]^+$: 413, 415 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,59 (д, *J* = 54,9 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,74 (д, *J* = 49,4 Гц, 1H), 3,09 (д, *J* = 50,6 Гц, 1H), 2,77 (д, *J* = 43,9 Гц, 1H), 2,45–2,27 (м, 1H), 2,13–1,88 (м, 1H), 1,61–1,20 (м, 3H).
254		4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-дигидроимидазол-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,52 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,14–2,90 (м, 2H), 2,48–2,38 (м, 1H), 2,04 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,50–1,15 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,20.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
281		1-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-(2R,3R)-рел-дигидроксибутан-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,60 (дд, *J* = 54,4, 13,6 Гц, 1H), 4,31-4,08 (м, 3H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,08 (дт, *J* = 43,4, 12,4 Гц, 1H), 2,77-2,55 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,49-1,12 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,15.

Пример 199. Соединение 220 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-(гидроксиметил)азетидин-3-ол)



Соединение 220

[1414] Стадия a:

[1415] В раствор 4-нитрофенил 4-((*R*)-(2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, неочищенного) и 3-(гидроксиметил)азетидин-3-ола (0,13 г, 1,24 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли DIEA (1,60 г, 12,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии на силикагеле, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,5 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,14 г, 38 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{35}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 548, 550 (3 : 2), эксперимент: 548, 550 (3 : 2); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (с, 1Н), 6,97 (с, 1Н), 6,09–5,96 (м, 1Н), 5,48–5,31 (м, 2Н), 4,63–4,49 (м, 2Н), 4,45–4,32 (м, 1Н), 4,08–3,82 (м, 8Н), 2,80–2,59 (м, 2Н), 2,04–1,84 (м, 2Н), 1,32–1,22 (м, 3Н), 1,15 (с, 9Н).

[1416] Стадия b:

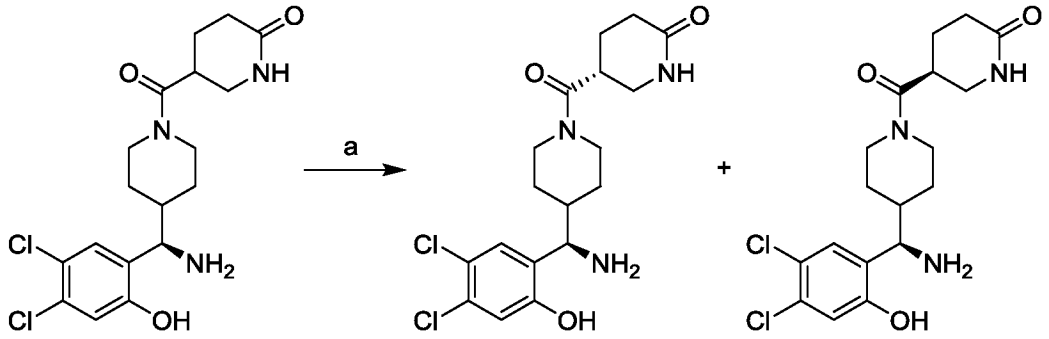
[1417] В раствор (*S*)-N-[(R)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,14 г, 0,25 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (19 мг, 0,51 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (3 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (0,14 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 508, 510 (3 : 2), эксперимент: 508, 50 (3 : 2)

[1418] Стадия c:

[1419] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,14 г, неочищенного) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 20 мл/мин; градиент: от 13% В до 35% В в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 7,4 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

получили соединение 220 (1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-(гидроксифенил)азетидин-3-ол) в виде почти белого твердого вещества (16 мг, 14 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 404, 406 (3 : 2), эксперимент: 404, 406 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,27–3,95 (м, 3H), 3,92–3,70 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,75 (дт, *J* = 25,9, 12,7 Гц, 2H), 2,09–1,87 (м, 2H), 1,49–1,09 (м, 3H).

Пример 200. Соединение 221 (5-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он изомер 1); соединение 222 (5-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он изомер 2)



Соединение 222 Соединение 221

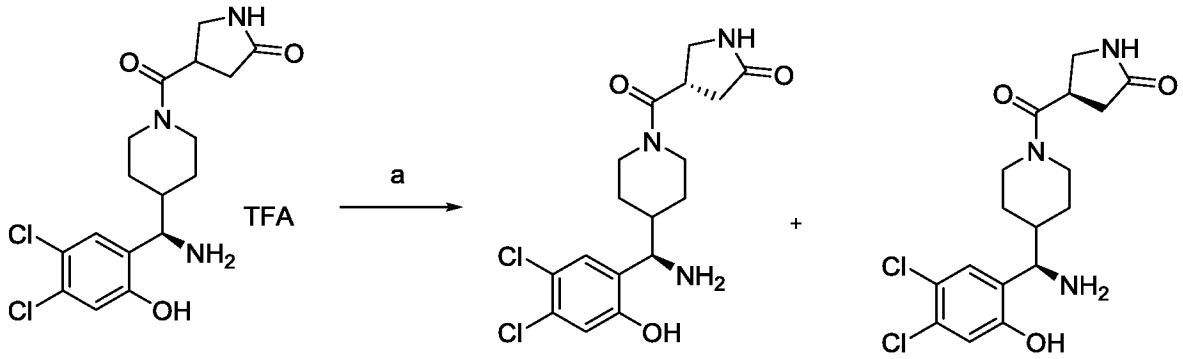
[1420] Стадия a:

[1421] 5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он (35 мг, 0,09 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,2 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B в течение 26 мин; детектор: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 18,17 мин; RT_2: 22,14 мин. Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 222 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (6,7 мг, 19 %) на 18,17 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), эксперимент: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,57 (дд, *J* = 39,7, 13,3 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 37,1. 13,8 Гц, 1H), 3,92 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,51–3,36 (м, 1H), 3,23–2,97 (м, 2H), 2,68–2,50 (м, 1H), 2,47–2,35 (м, 2H), 2,15–1,84 (м, 4H), 1,50 (т, *J* = 15,3 Гц, 1H), 1,40–1,04 (м, 3H).

[1422] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 221 (5-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (6,4 мг, 18 %) на 22,142 мин: ЖХ-МС

(ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), эксперимент: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,57 (дд, *J* = 38,7, 13,3 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 38,9, 13,8 Гц, 1H), 3,96–3,84 (м, 1H), 3,53–3,35 (м, 1H), 3,24 –2,99 (м, 2H), 2,71–2,49 (м, 1H), 2,46–2,32 (м, 2H), 2,13–1,83 (м, 4H), 1,60–1,42 (м, 1H), 1,38–1,08 (м, 3H).

Пример 201. Соединение 296 (4-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он изомер 1); соединение 246 (4-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он изомер 2)



Соединение 296 Соединение 246

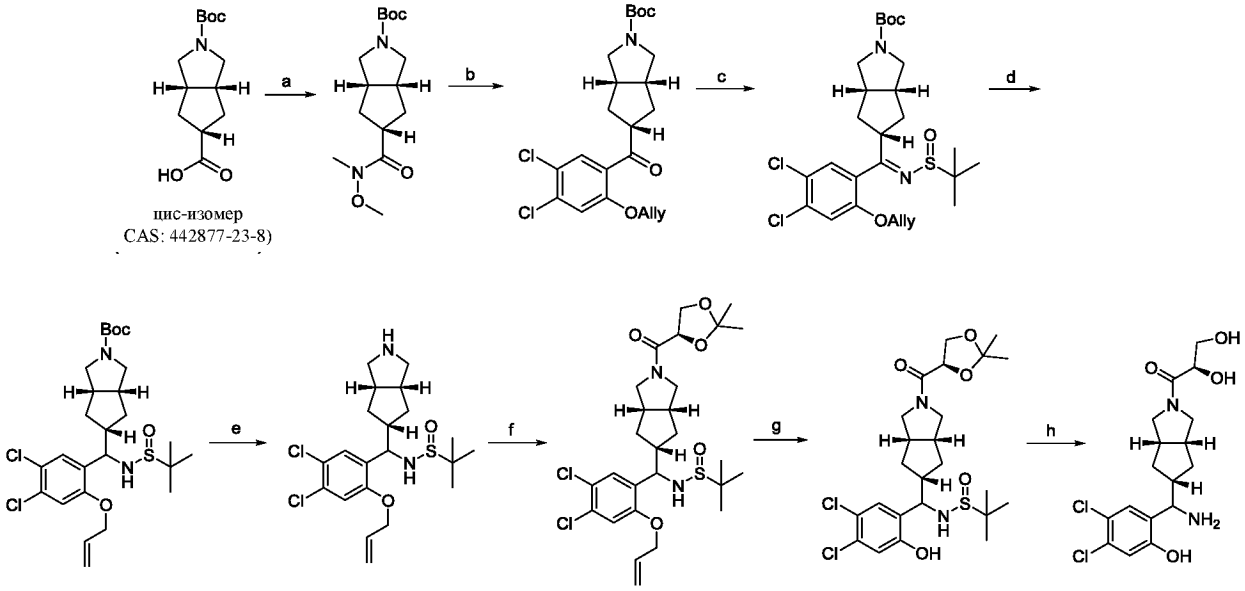
[1423] Стадия a:

[1424] 4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он трифторуксусную кислоту (80 мг, 0,21 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: МТБЭ (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 16 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 26 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 14,14 мин; RT_2: 22,44 мин.

[1425] Более быстро элюируемый энантиомер получали на 14,14 мин как соединение 296 (4-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он изомер 1) (свободный амин) в виде почти белого твердого вещества (20,6 мг, 32 %) на 14,14 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), эксперимент: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,57 (дд, *J* = 38,6, 13,4 Гц, 1H), 4,13–3,84 (м, 2H), 3,84–3,67 (м, 1H), 3,67–3,57 (м, 1H), 3,57–3,43 (м, 1H), 3,16–2,93 (м, 1H), 2,72–2,45 (м, 3H), 2,13–1,95 (м, 2H), 1,49 (т, *J* = 16,3 Гц, 1H), 1,41–1,06 (м, 2H).

[1426] Более медленно элюируемый энантиомер получали на 22,44 мин как соединение 246 (4-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пирролидин-2-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (18,9 мг, 30 %) на 22,44 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), эксперимент: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,57 (дд, *J* = 38,4, 13,4 Гц, 1H), 4,13–3,84 (м, 2H), 3,81–3,67 (м, 1H), 3,67–3,43 (м, 2H), 3,18–2,94 (м, 1H), 2,74–2,44 (м, 3H), 2,11–1,91 (м, 2H), 1,49 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,35–1,04 (м, 2H).

Пример 202. Соединение 225 ((2*R*)-1-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 225

[1427] Стадия a:

[1428] В смесь (3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиррол-5-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,39 ммоль), ЭДКИ (0,11 г, 0,59 ммоль) и HOBt (79 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли Et_3N (59 мг, 0,59 ммоль) и *N*,*O*-диметилгидроксиламин HCl (36 мг, 0,59 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии,

элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[метокси(метил)карбамоил]-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиррол-2-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,10 г, 81 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 299, эксперимент: 299; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,84–4,55 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,60–3,48 (м, 2H), 3,35–3,25 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,76–2,62 (м, 2H), 2,21–2,09 (м, 2H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

[1429] Стадия b:

[1430] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,47 г, 1,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (1,30 мл, 1,68 ммоль, 1,3 моль/л в ТГФ) в течение 15 мин при -5 °C в атмосфере азота. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин по капле добавляли раствор *трет*-бутил (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[метокси(метил)карбамоил]-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиррол-2-карбоксилата (0,10 г, 0,34 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре -5 °C в течение 0,5 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) при температуре -5 °C и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-гексагидро-1*H*-циклопента[c]пиррол-2-карбоксилат в виде желтого масла (32 мг, 22 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 440, 442 (3 : 2), эксперимент: 440, 442 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,11–6,00 (м, 1H), 5,51–5,37 (м, 2H), 4,70 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,75 (дд, *J* = 20,7, 11,3 Гц, 1H), 3,64–3,39 (м, 2H), 3,31–3,22 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 2,75–2,56 (м, 2H), 2,23–2,11 (м, 2H), 1,84–1,67 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

[1431] Стадия c:

[1432] В раствор *трет*-бутил (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиррол-2-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,10 г, 0,45 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания частями добавляли *трет*-бутансульфинамид (21 мг, 0,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до 70 °C при перемешивании в течение 24 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 543, 545 (3 : 2), эксперимент: 543, 545 (3 : 2).

[1433] Стадия d:

[1434] В раствор (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч полученную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили неочищенный (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), эксперимент: 545, 547 (3 : 2).

[1435] Стадия e:

[1436] В раствор (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*трет*-бутил 5-((2-(аллилокси)-4,5-дихлорфенил)(1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученный раствор ощелачивали до получения pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила в результате чего получили *N*-[(3a*R*,5*R*,6a*S*)-октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-

илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (18 мг, 61% в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 445, 447 (3 : 2), эксперимент: 445, 447 (3 : 2).

[1437] Стадия f:

[1438] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (9 мг, 0,06 ммоль) и HATU (23 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (1 мл) в процессе перемешивания добавляли N-[(3a*R*,5*R*,6a*S*)-октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (18 мг, 0,04 ммоль) и Et_3N (16 мг, 0,16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (20 мл) комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Полученную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), эксперимент: 573, 575 (3 : 2).

[1439] Стадия g:

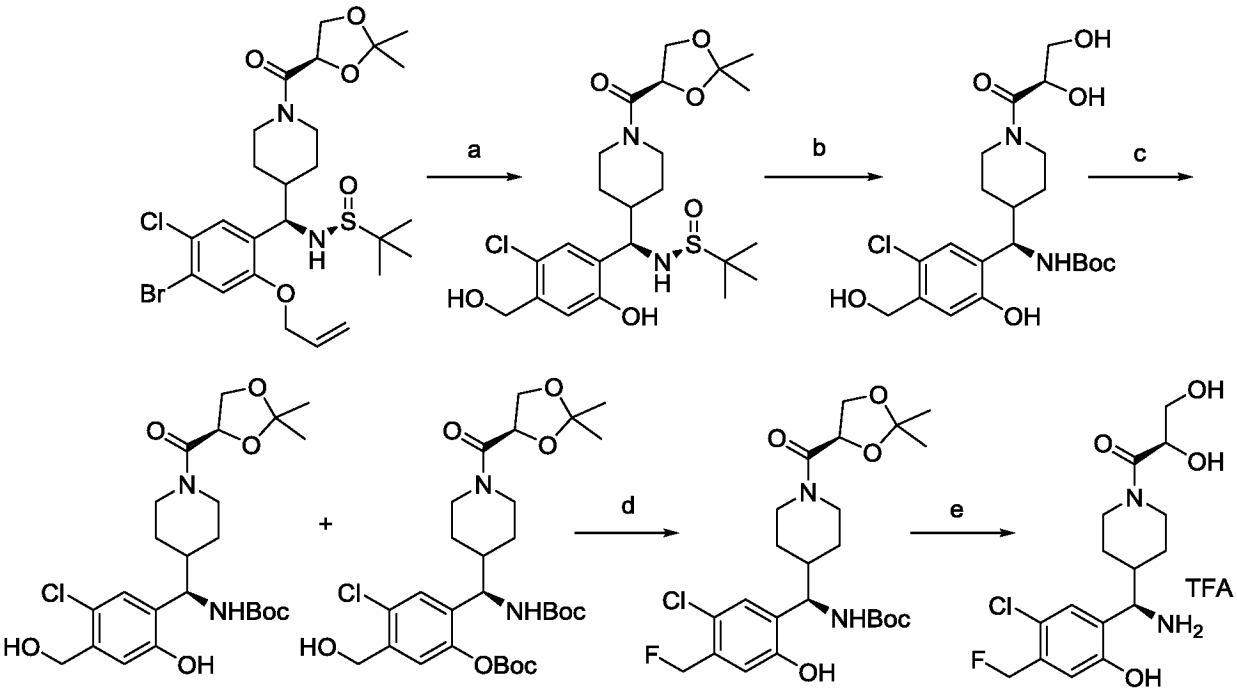
[1440] В раствор *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) и $Pd(PPh_3)_4$ (6 мг, 0,005 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (4 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *N*-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2).

[1441] Стадия h:

[1442] В смесь N-((4,5-дихлор-2-гидроксифенил)((3aR,5R,6aS)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-

сульфинамида (неочищенного) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (10 мл). Органический слой экстрагировали водным раствором HCl (1 *N*, 3 x 10 мл). Объединенные водные слои промывали этилацетатом (3 x 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 x 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254 нм; время удерживания: 5,8 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 225 ((2*R*)-1-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (0,6 мг, 4 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,41–4,32 (м, 1H), 4,30–4,15 (м, 1H), 3,8–3,45 (м, 5H), 2,95–2,60 (м, 3H), 2,38–2,25 (м, 1H), 1,83–1,70 (м, 1H), 1,42–1,10 (м, 3H).

Пример 203. Соединение 226 ((*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(фторметил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 226

[1443] Стадия a:

[1444] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-бром-5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксалан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 24, пример 24) (3,80 г, 6,42 ммоль) и (трибутилстаннил)метанола (3,09 г, 9,629 ммоль) в диоксане (30 мл) в процессе перемешивания добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 г, 0,64 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 100 °C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором CH_3CN с 10 ммоль/л NH_4HCO_3 в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого полутвердого вещества (1,80 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}ClN_2O_6S$ $[M + H]^+$ 503, 505 (3 : 1) эксперимент: 503, 505 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11–6,96 (м, 2H), 4,74–4,65 (м, 3H), 4,65–4,54 (м, 1H), 4,51–4,40 (м,

0H), 4,41–4,26 (м, 3H), 4,24–4,16 (м, 1H), 4,11–4,02 (м, 1H), 3,09–2,83 (м, 2H), 2,59–2,35 (м, 2H), 2,14–1,93 (м, 2H), 1,44–1,33 (м, 6H), 1,20 (д, J = 7,1 Гц, 9H).

[1445] Стадия b:

[1446] В раствор *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (120 мг, 0,239 ммоль, 1,00 эквив.) в диоксане (0,50 мл) в процессе перемешивания добавляли HCl (4 моль/л) (2,00 мл) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Величину pH доводили до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Затем туда добавляли Boc_2O (62 мг, 0,286 ммоль, 1,20 эквив.) и Na_2CO_3 (75,85 мг, 0,716 ммоль, 3,00 эквив.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил N-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]карбамат (100 мг, 91,34 %) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}ClN_2O_7$ $[M + H]^+$ 459, 461 (3 : 1) эксперимент: 459, 461 (3 : 1).

[1447] Стадия c:

[1448] В раствор *трет*-бутил *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(*2R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]карбамата (0,80 г, 1,74 ммоль) и 2,2-диметоксипропана (0,36 г, 3,49 ммоль) в ацетоне (10 мл) в процессе перемешивания добавляли TsOH (30 мг, 0,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 38%-ным водным раствором CH_3CN с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *трет*-бутил *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]карбамат в виде светло-желтого твердого вещества (0,50 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{35}ClN_2O_7$ $[M + H]^+$ 499, 501 (3 : 1) эксперимент: 499, 501 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,07–6,86 (м,

2H), 5,66–5,32 (м, 1H), 4,74–4,52 (м, 4H), 4,52–4,34 (м, 2H), 4,27–4,03 (м, 2H), 3,96–3,53 (м, 1H), 3,12–2,80 (м, 1H), 2,69–2,42 (м, 1H), 2,13–1,84 (м, 2H), 1,81–1,61 (м, 1H), 1,52–1,36 (м, 15H) и 2-[(*R*)-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-(гидроксиметил)фенил *трет*-бутилкарбонат в виде светло-желтого твердого вещества (0,21 г, 20 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{43}ClN_2O_9$ $[M + H]^+$ 599, 601 (3 : 1) эксперимент: 599, 601 (3 : 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (с, 1H), 7,08–6,92 (м, 1H), 5,11–4,95 (м, 1H), 4,79–4,72 (м, 1H), 4,74–4,56 (м, 3H), 4,56–4,35 (м, 3H), 4,25–4,05 (м, 1H), 3,93–3,56 (м, 2H), 3,14–2,76 (м, 1H), 2,80–2,41 (м, 1H), 2,15–1,69 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,49–1,36 (м, 18H).

[1449] Стадия d:

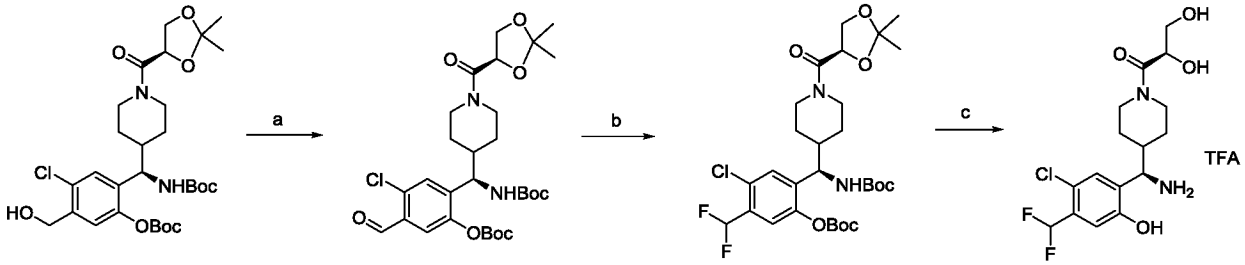
[1450] В раствор *трет*-бутил *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]карбамата (65 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли DAST (42 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил *N*-[(*R*)-[5-хлор-4-(фторметил)-2-гидроксифенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]карбамат в виде светло-желтого масла (65 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}ClFN_2O_6$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 1), эксперимент: 501, 503 (3 : 1).

[1451] Стадия e:

[1452] В раствор *трет*-бутил *N*-[(*R*)-[5-хлор-4-(фторметил)-2-гидроксифенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]карбамата (65 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм, н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 15% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,32 мин. Части,

содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 226 ((*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(фторметил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (12,9 мг, 21 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}ClFN_2O_4$ $[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 1), эксперимент: 361, 363 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,46 (д, J = 47,1 Гц, 2H), 4,75–4,44 (м, 2H), 4,33–3,98 (м, 2H), 3,85–3,54 (м, 2H), 3,19–2,92 (м, 1H), 2,77–2,48 (м, 1H), 2,48–2,29 (м, 1H), 2,10–1,81 (м, 1H), 1,52–0,99 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,10, -219,80.

Пример 204. Соединение 227 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(дифторметил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 227

[1453] Стадия a:

[1454] В раствор 2-[(*R*)-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-(гидроксиметил)фенил *трет*-бутилкарбоната (пример 203, стадия c) (0,21 г, 0,35 ммоль) в ДХМ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли реагент Десс-Мартина (0,16 г, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили 2-[(*R*)-[*(трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-формилфенил *трет*-бутилкарбонат в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, 57 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{41}ClN_2O_9$ $[M + H]^+$: 597, 599 (3 : 1), эксперимент: 597, 599 (3 : 1); ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,25 (с, 1H), 7,84–7,65 (м, 2H), 7,62–7,52 (м, 1H), 4,88–4,59 (м, 2H), 4,43–4,17 (м, 2H), 4,17–3,83 (м, 2H), 3,02–2,76 (м, 2H), 2,50–2,38 (м, 2H), 1,87–1,59 (м, 3H), 1,51 (д, J = 5,2 Гц, 9H), 1,36 (с, 9H), 1,29 (с, 6H).

[1455] Стадия b:

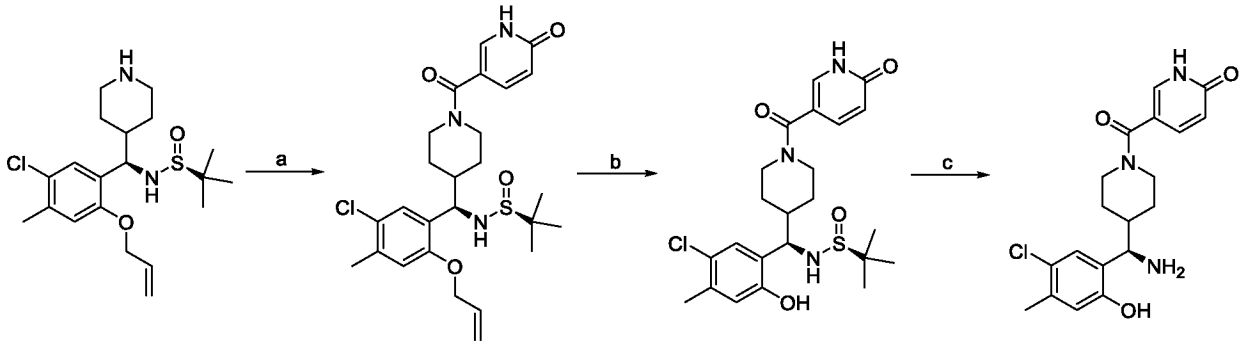
[1456] В раствор 2-[(*R*)-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-формилфенил *трет*-бутилкарбоната (0,12 г, 0,20 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли DAST (65 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-[(*R*)-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-(дифторметил)фенил *трет*-бутилкарбонат в виде светло-желтого масла (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{41}ClF_2N_2O_8$ $[M + H]^+$: 619, 621 (3 : 1), эксперимент: 619, 621 (3 : 1).

[1457] Стадия c:

[1458] В раствор 2-[(*R*)-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-(дифторметил)фенил *трет*-бутилкарбоната (0,12 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 20% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,56 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 227 ((*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(дифторметил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (36,5 мг, 37 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{21}ClF_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 379, 381 (3 : 1), эксперимент: 379, 381 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H),

7,23 (с, 1H), 7,00 (т, *J* = 54,7 Гц, 1H), 4,71–4,39 (м, 2H), 4,31–4,02 (м, 2H), 3,75–3,57 (м, 2H), 3,08 (дт, *J* = 44,4, 12,6 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 44,8, 12,9 Гц, 1H), 2,49–2,34 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 1H), 1,49–1,11 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,27, -117,12.

Пример 205. Соединение 228 (5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-он)



Соединение 228

[1459] Стадия a:

[1460] В смесь 6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,75 ммоль), HOBt (0,14 г, 1,00 ммоль) и ЭДКИ (0,19 г, 1,00 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,50 ммоль) и Et_3N (0,15 г, 1,50 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,10 г, 31 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{34}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 520, 522 (3 : 1), эксперимент: 520, 522 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,57 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,13–5,99 (м, 1H), 5,38 (дд, *J* = 28,6, 13,9 Гц, 2H), 4,66–4,48 (м, 2H), 4,46–4,09 (м, 3H), 2,95–2,66 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,23–1,95 (м, 2H), 1,53–1,19 (м, 3H), 1,15 (с, 9H).

[1461] Стадия b:

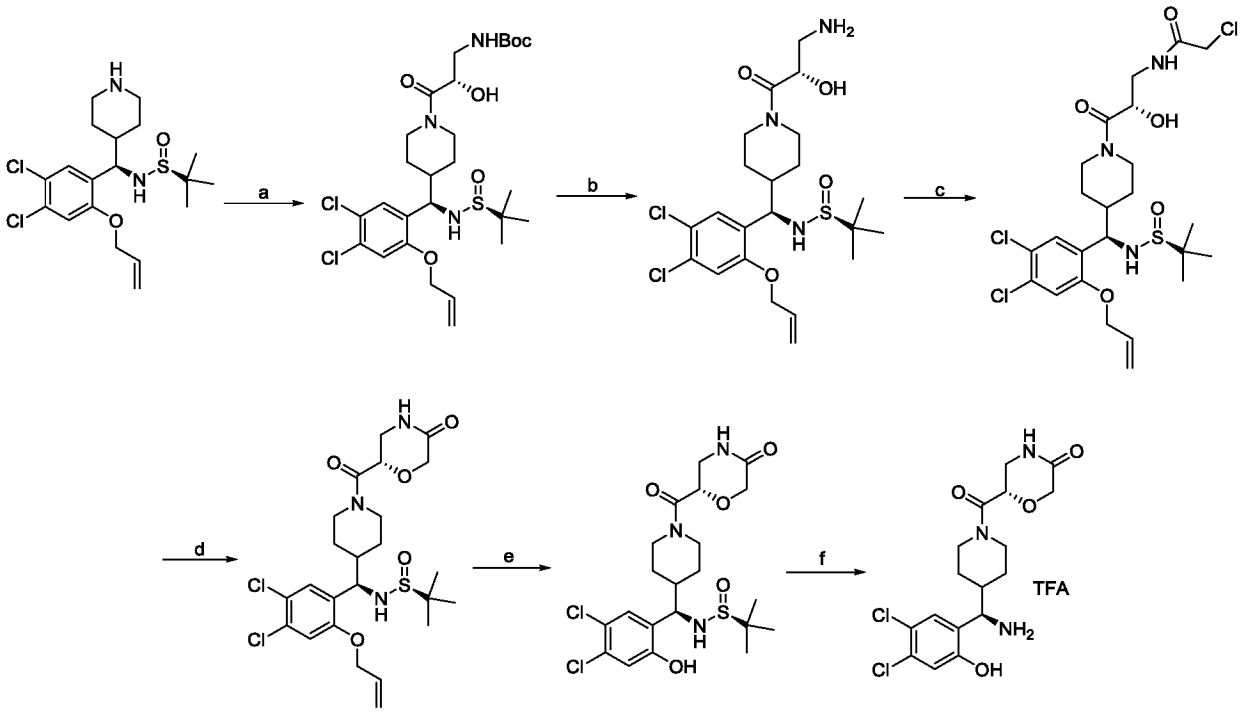
[1462] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г,

0,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (15 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде коричневого твердого вещества (90 мг, неочищенного), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{30}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 480, 482 (3 : 1), эксперимент: 480, 482 (3 : 1).

[1463] Стадия c:

[1464] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 10% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,50 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 228 (5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-он) в виде почти белого твердого вещества (38 мг, 53 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$ $[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 1), эксперимент: 376, 378 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68–7,56 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,55 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,55–3,97 (м, 2H), 3,88 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,11–2,79 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,52–1,40 (м, 1H), 1,39–1,16 (м, 2H).

Пример 206. Соединение 229 ((6*S*)-6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он трифторуксусная кислота)



Соединение 229

[1465] Стадия a:

[1466] В раствор (2*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-гидроксипропановой кислоты (0,44 г, 2,14 ммоль) и HATU (0,81 г, 2,14 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,60 г, 1,43 ммоль) и Et_3N (0,43 г, 4,29 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил *N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил]карбамат в виде желтого масла (0,54 г, 62 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 606, 608 (3 : 2), эксперимент: 606, 608 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,40 (дд, *J* = 19,7, 14,3 Гц, 2H), 4,67–4,50 (м, 3H), 4,50–4,37 (м, 2H), 4,03–3,88 (м, 1H), 3,48–3,34 (м, 1H), 3,17–2,88 (м, 2H), 2,63–2,50 (м, 1H), 2,20–2,12 (м, 1H), 2,04–1,93 (м, 1H), 1,64–1,54 (м, 1H), 1,48–1,39 (м, 11H), 1,17 (д, *J* = 4,8 Гц, 9H).

[1467] Стадия b:

[1468] В раствор *трет*-бутил *N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил]карбамата (0,54 г, 0,89 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) до получения pH 7. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(2*S*)-3-амино-2-гидроксипропаноил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,43 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ [M + H]$^+$: 506, 508 (3 : 2), эксперимент: 506, 508 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (с, 1H), 7,00–6,90 (м, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,47–5,33 (м, 2H), 4,97–4,72 (м, 1H), 4,65–4,45 (м, 3H), 4,45–4,23 (м, 1H), 4,20–3,91 (м, 2H), 3,20 (д, *J* = 45,5 Гц, 2H), 3,07–2,85 (м, 1H), 2,62–2,44 (м, 1H), 2,03–1,88 (м, 1H), 1,80–1,59 (м, 2H), 1,51–1,33 (м, 1H), 1,11 (д, *J* = 11,1 Гц, 9H).

[1469] Стадия c:

[1470] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(2*S*)-3-амино-2-гидроксипропаноил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,39 ммоль) и Et_3N (0,12 г, 1,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) по капле добавляли хлорацетилхлорид (45 мг, 0,39 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-хлор-*N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил]ацетамид в виде желто-зеленого масла (0,20 г, неочищенного), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_3N_3O_5S$ for [M + H]$^+$: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1), эксперимент: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1).

[1471] Стадия d:

[1472] В раствор 2-хлор-*N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил]ацетамида (0,20 г, 0,34 ммоль) и t-BuOK (77 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(2*S*)-5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (70 мг, 32 %) в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5S$ for $[M + H]^+$: 546, 548 (3 : 2), эксперимент: 546, 548 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,97 (м, 2H), 5,46–5,34 (м, 2H), 4,68–4,46 (м, 3H), 4,39 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,35–4,28 (м, 1H), 4,27–4,18 (м, 1H), 4,09–3,99 (м, 1H), 3,99–3,83 (м, 1H), 3,82–3,62 (м, 1H), 3,52–3,40 (м, 1H), 3,05 (дт, *J* = 43,8, 12,5 Гц, 1H), 2,55 (дт, *J* = 40,6, 12,6 Гц, 1H), 2,28–2,17 (м, 1H), 2,05–1,96 (м, 1H), 1,74–1,51 (м, 2H), 1,46–1,34 (м, 1H), 1,21–1,10 (м, 9H).

[1473] Стадия e:

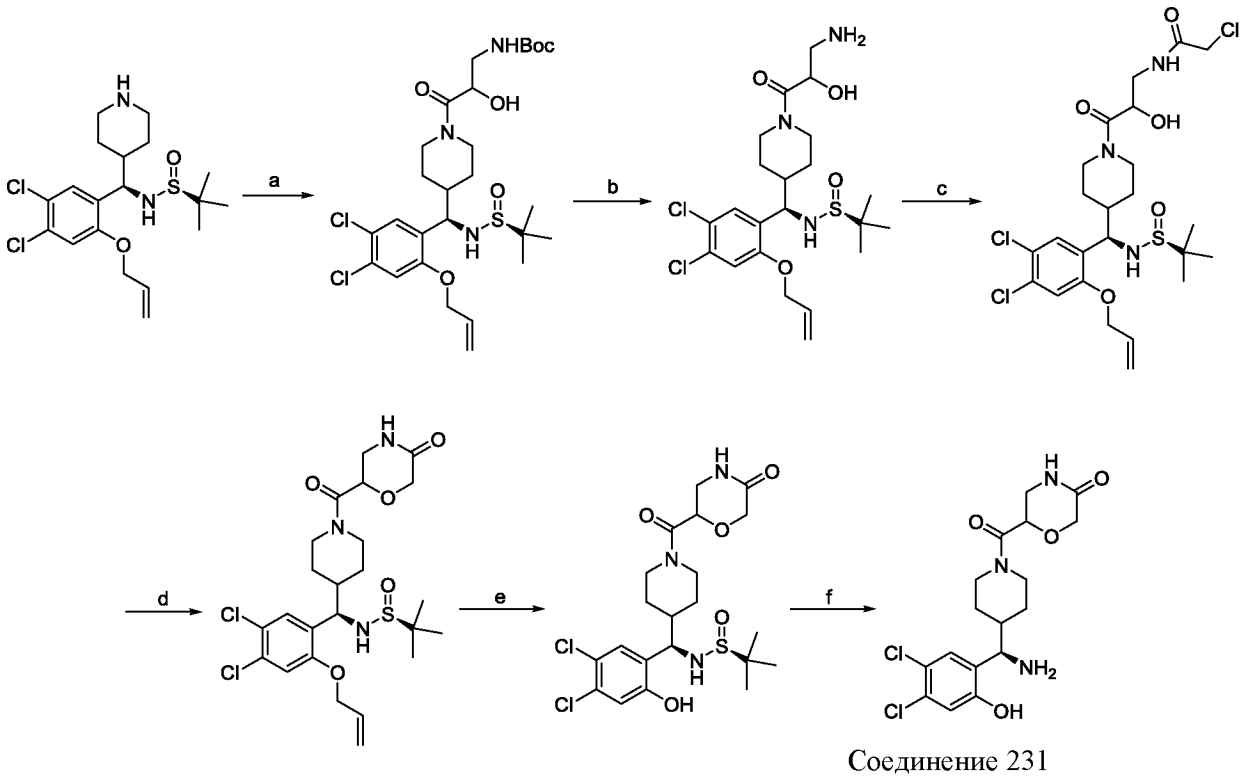
[1474] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(2*S*)-5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (70 мг, 0,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1 мг, 0,001 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (9 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(2*S*)-5-оксоморфолин-2-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (70 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ for $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), эксперимент: 506, 508 (3 : 2).

[1475] Стадия f:

[1476] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(2*S*)-5-оксоморфолин-2-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (70 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 1 мл)

при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм, н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,55 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 229 ((6*S*)-6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 15 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ for $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,72–4,36 (м, 2H), 4,33–4,24 (м, 1H), 4,24–3,99 (м, 3H), 3,76–3,58 (м, 1H), 3,43–3,36 (м, 1H), 3,18–3,04 (м, 1H), 2,68 (дт, *J* = 57,8, 12,8 Гц, 1H), 2,48–2,28 (м, 1H), 2,09–1,97 (м, 1H), 1,52–1,00 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

Пример 207. Соединение 231 (6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он)



Соединение 231

[1477] Стадия a:

[1478] В раствор 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-гидроксипропаноиновой кислоты (0,59 г, 2,88 ммоль) и HATU (1,09 г, 2,87 ммоль) в ДМФА (10 мл) в процессе

перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,00 г, 2,38 ммоль) и Et_3N (0,72 г, 7,15 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил *N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил)карбамат в виде светло-желтого масла (0,80 г, 44 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 606, 608 (3 : 2), эксперимент: 606, 608 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,18 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,11–5,96 (м, 1H), 5,47–5,32 (м, 2H), 4,71–4,50 (м, 2H), 4,50–4,37 (м, 2H), 4,06–3,77 (м, 3H), 3,48–3,34 (м, 1H), 3,19–2,90 (м, 2H), 2,66–2,50 (м, 1H), 2,21–1,96 (м, 1H), 1,63–1,48 (м, 2H), 1,48–1,41 (м, 10H), 1,19–1,15 (м, 9H).

[1479] Стадия b:

[1480] В раствор *трет*-бутил *N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил)карбамата (0,80 г, 1,32 ммоль) в ДХМ (8 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) до pH 7 при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(3-амино-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,7 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), эксперимент: 506, 508 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,09–5,96 (м, 1H), 5,45–5,32 (м, 2H), 4,68–4,23 (м, 5H), 4,12–3,84 (м, 1H), 3,38–3,07 (м, 2H), 3,07–2,90 (м, 1H), 2,64–2,41 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 2H), 1,59–1,20 (м, 3H), 1,13 (д, J = 8,3 Гц, 9H).

[1481] Стадия c:

[1482] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(3-амино-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,70 г, 1,38 ммоль) и Et_3N (0,42 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли хлорацетилхлорид (0,16 г, 1,38 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили 2-хлор-*N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил)ацетамид в виде светло-желтого масла (0,7 г, неочищенного), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_3N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1), эксперимент: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1).

[1483] Стадия d:

[1484] Смесь 2-хлор-*N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-2-гидрокси-3-оксопропил)ацетамида (0,70 г, 1,20 ммоль) и *t*-BuOK (0,27 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (70 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,14 г, 19 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 546, 548 (3 : 2), эксперимент: 546, 548 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26–7,17 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,48–6,33 (м, 1H), 6,10–5,94 (м, 1H), 5,48–5,34 (м, 2H), 4,68–4,49 (м, 3H), 4,47–4,19 (м, 3H), 4,10–3,97 (м, 1H), 3,97–3,82 (м, 2H), 3,52–3,41 (м, 1H), 3,17–2,87 (м, 1H), 2,64–2,44 (м, 1H), 2,28–1,91 (м, 2H), 1,62–1,24 (м, 3H), 1,19–1,14 (м, 9H).

[1485] Стадия e:

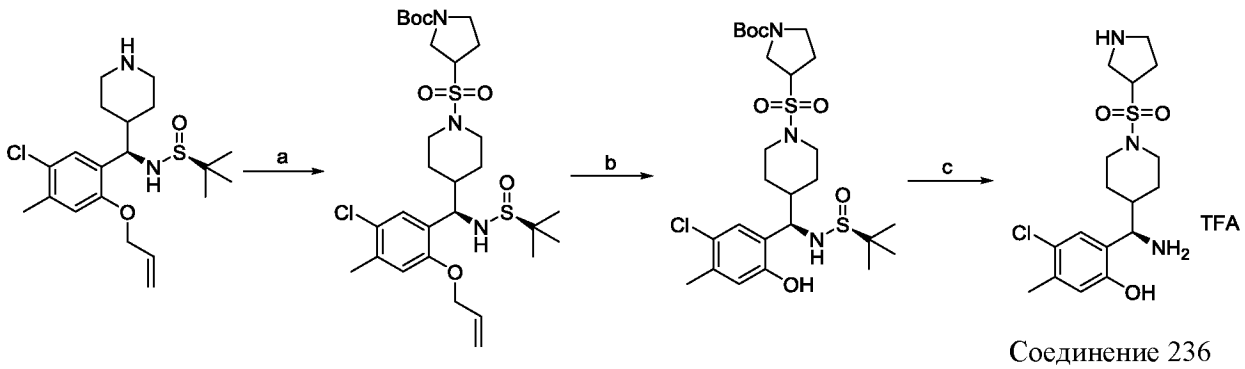
[1486] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,18 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания

добавляли $NaBH_4$ (28 мг, 0,73 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), эксперимент: 506, 508 (3 : 2).

[1487] Стадия f:

[1488] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(5-оксоморфолин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 15% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,50 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 231 (6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он) в виде почти белого твердого вещества (7,5 мг, 10 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,70–4,43 (м, 2H), 4,34–3,98 (м, 2H), 3,98–3,76 (м, 1H), 3,69–3,57 (м, 1H), 3,45–3,34 (м, 1H), 3,21–2,89 (м, 1H), 2,78–2,50 (м, 1H), 2,28–1,65 (м, 3H), 1,60–1,40 (м, 1H), 1,40–1,02 (м, 2H).

Пример 208. Соединение 236 (2-[(*R*)-амино[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 236

[1489] Стадия a:

[1490] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,50 ммоль) и Et_3N (0,15 г, 1,50 ммоль) в ДХМ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли *трет*-бутил 3-(хлорсульфонил)пирролидин-1-карбоксилат (0,16 г, 0,60 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(5-хлор-4 метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-илсульфонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,25 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{46}ClN_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 632, 634 (3 : 1), эксперимент: 632, 634 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 7,07 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,15–5,89 (м, 1H), 5,46–5,29 (м, 2H), 4,65–4,47 (м, 2H), 4,42–4,23 (м, 1H), 4,04–3,75 (м, 2H), 3,75–3,52 (м, 4H), 3,48–3,32 (м, 1H), 2,90–2,59 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30–2,14 (м, 2H), 2,02–1,67 (м, 2H), 1,53–1,40 (м, 10H), 1,40–1,20 (м, 2H), 1,14 (с, 9H).

[1491] Стадия b:

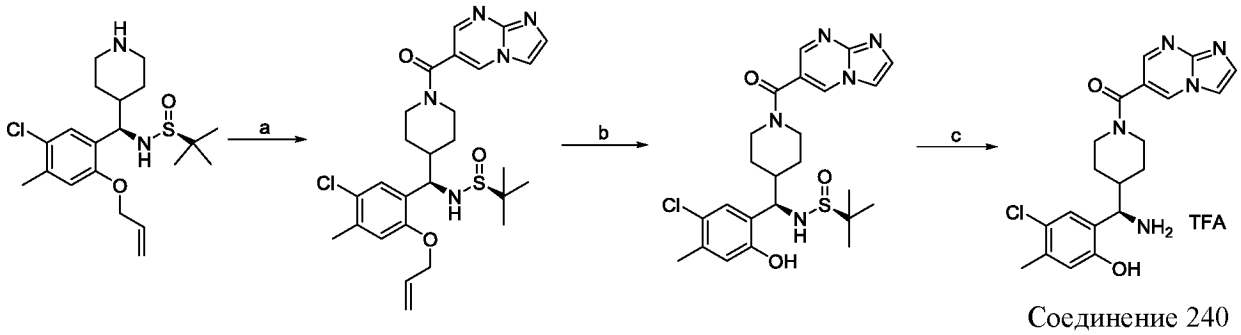
[1492] В раствор *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(5-хлор-4 метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-илсульфонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,40 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (30 мг, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором

NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-илсульфонил]пирролидин-1-карбоксилат в виде коричневого твердого вещества (0,25 г, неочищенного), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{42}ClN_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 592, 594 (3 : 1), эксперимент: 592, 594 (3 : 1).

[1493] Стадия c:

[1494] В смесь *трет*-бутил 3-[4-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-илсульфонил]пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XSelect CSH OBD 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 18% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,92 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 236 (2-[(*R*)-амино([1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил])метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (81 мг, 32 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{26}ClN_3O_3S$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 1), эксперимент: 388, 390 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,21–4,02 (м, 2H), 3,94 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,79 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,72–3,58 (м, 2H), 3,55–3,46 (м, 1H), 3,44–3,35 (м, 1H), 3,05–2,94 (м, 1H), 2,94–2,82 (м, 1H), 2,48–2,35 (м, 2H), 2,35–2,21 (м, 4H), 2,08–1,99 (м, 1H), 1,52–1,37 (м, 2H), 1,37–1,23 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,17.

Пример 209. Соединение 240 (2-[(*R*)-амино(1-[имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота)



Соединение 240

[1495] Стадия a:

[1496] В раствор имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,75 ммоль) и HATU (0,29 г, 0,75 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,50 ммоль) и Et_3N (0,15 г, 1,50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1-[имидазо[*1,2-a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтой пены (0,30 г, неочищенной), которую использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{34}ClN_5O_3S$ $[M + H]^+$ 544, 546 (3 : 1), эксперимент: 544, 546 (3 : 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,12–5,99 (м, 1H), 5,48–5,28 (м, 2H), 4,68–4,49 (м, 2H), 4,42–4,27 (м, 1H), 4,10–3,97 (м, 2H), 3,14–2,97 (м, 1H), 2,45–2,25 (м, 4H), 2,21 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 2,14–2,08 (м, 1H), 1,59–1,42 (м, 1H), 1,42–1,31 (м, 2H), 1,14 (с, 9H).

[1497] Стадия b:

[1498] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1-[имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,28 ммоль) в HOAc (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 г, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)(1-[имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого твердого вещества (150 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{30}ClN_5O_3S$ $[M + H]^+$: 504, 506 (3 : 1), эксперимент: 504, 506 (3 : 1).

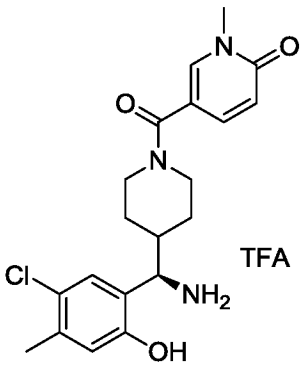
[1499] Стадия c:

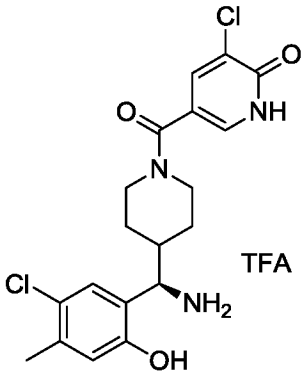
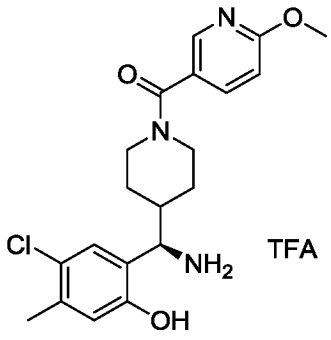
[1500] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)(1-[имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г,

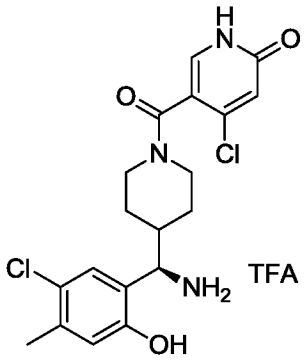
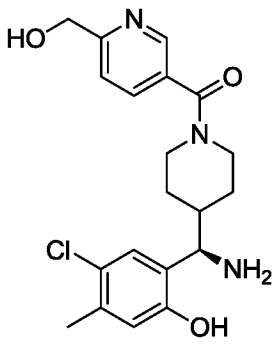
0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 20 мл). Объединенный водный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 3% B до 29% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,32 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 240 (2-[(*R*)-амино(1-[имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота) в виде светло-желтого твердого вещества (75 мг, 58 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{22}ClN_5O_2$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 1), эксперимент: 400, 402; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (с, 1H), 8,81 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J* = 11,9, 2,0 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,62–4,31(м, 1 H), 4,28–4,12 (м, 1H), 4,09–3,55 (м, 1H), 3,27–2,65 (м, 2H), 2,31–2,10 (м, 4H), 2,12–1,76 (м, 1H), 1,48–1,00 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,22.

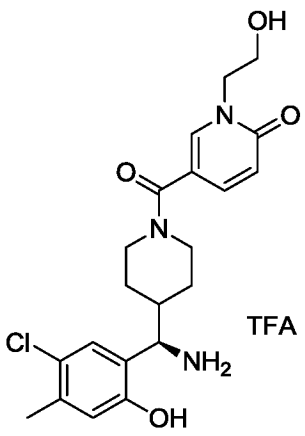
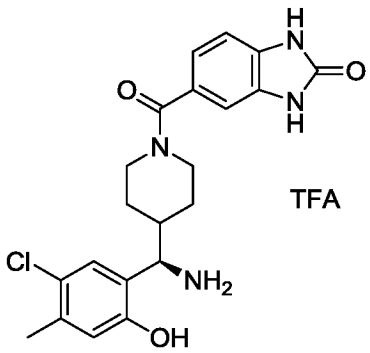
[1501] Соединения в Табл. 1e ниже получали аналогично описанию для соединения 240, начиная с (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

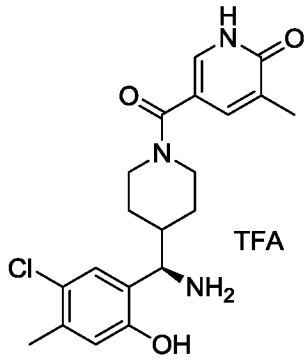
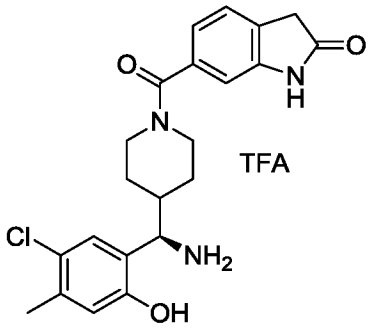
Таблица 1e

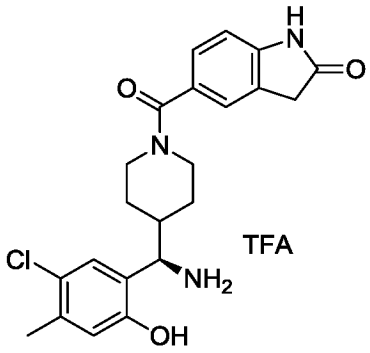
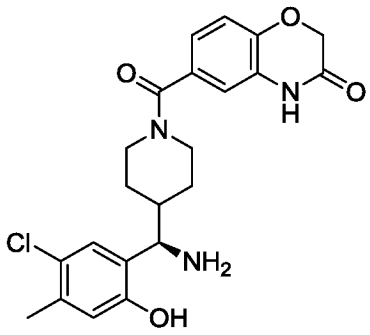
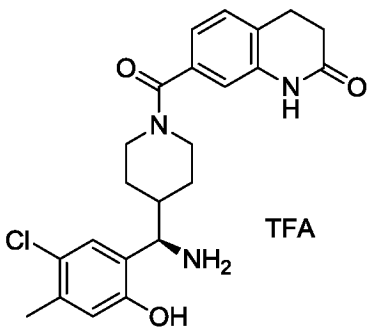
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
239		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиридин-2(1*H*)-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 9,4, 2,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,42 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,40–3,82 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,02–2,70 (м, 2H), 2,23 (с,

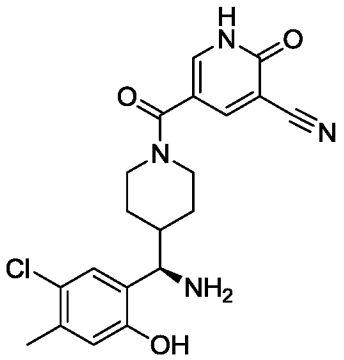
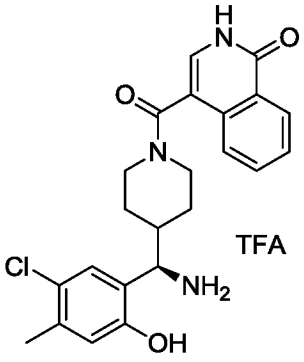
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			3H), 2,18–2,01 (м, 1H), 1,87 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,31–0,96 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.
241		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,56–4,19 (м, 2H), 4,14 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,15–2,86 (м, 2H), 2,50–2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,03 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,48–1,34 (м, 2H), 1,34–1,12 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,22.
243		2-[(*R*)-амино[1-(6-метоксипиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-метилфенол трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,97–6,75 (м, 2H), 4,80–4,45 (м, 1H), 4,22–4,07 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,87–3,69 (м, 1H), 3,10–2,72 (м, 2H), 2,53–2,36 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14–1,92 (м, 1H), 1,53–1,18 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,34.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
245		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70–7,45 (м, 1H), 7,25 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,69 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 55,4, 13,7 Гц, 1H), 4,24–4,04 (м, 1H), 3,81–3,53 (м, 1H), 3,27–2,99 (м, 1H), 2,82 (дт, *J* = 45,9, 13,0 Гц, 1H), 2,47–2,23 (м, 4H), 2,20–1,87 (м, 1H), 1,58–1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ-77,32.
248		2-[(*R*)-амино[1-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-хлор-5-метилфенол	$[M + H]^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,81–4,54 (м, 3H), 3,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,82–3,63 (м, 1H), 3,22–3,01 (м, 1H), 2,96–2,70 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,15–1,86 (м, 2H), 1,59–1,15 (м, 3H).

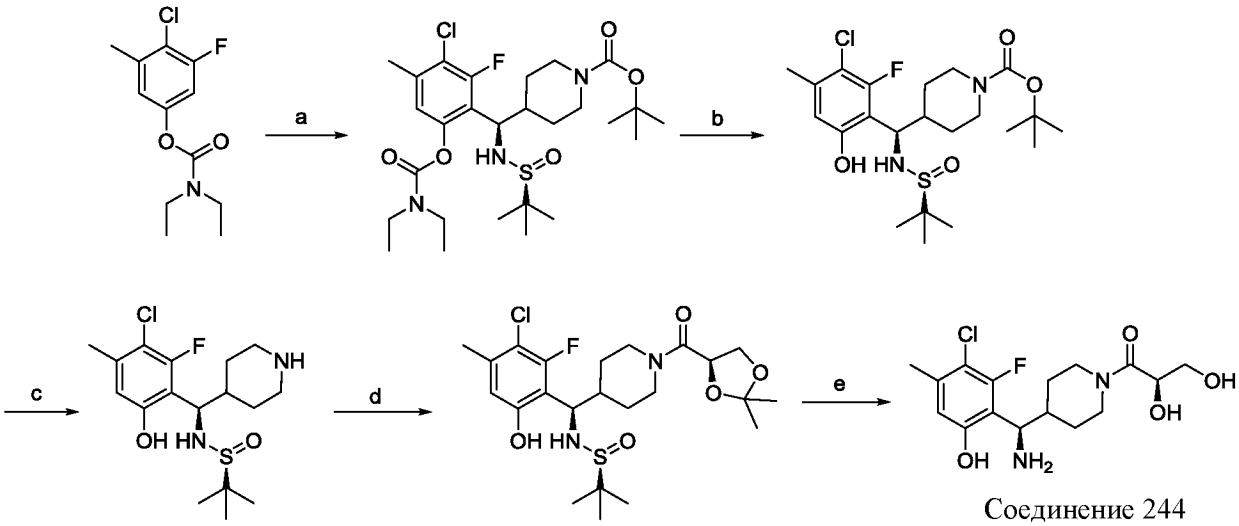
Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
249		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 420, 422 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,58 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,53–3,99 (м, 5H), 3,83 (т, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,12–2,87 (м, 2H), 2,50–2,36 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,03 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,47–1,33 (м, 2H), 1,33–1,16 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,17.
256		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-дигидро-1,3-бензодиазол-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 7,11 (д, *J* = 2,5 Гц, 3H), 6,85 (с, 1H), 4,75–4,44 (брс, 1H), 4,15 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,02–3,76 (м, 1H), 3,13–2,82 (м, 2H), 2,41 (кв, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,14–1,91 (м, 1H), 1,50–1,16 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ -77,01.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
262		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-метил-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56–7,44 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,54–3,99 (м, 3H), 3,15–2,85 (м, 2H), 2,48–2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,49–1,34 (м, 2H), 1,34–1,15 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,18.
263		6-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-дигидроиндол-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,67 (д, *J* = 55,5 Гц, 1H), 4,15 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,83 (д, *J* = 52,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,19–2,79 (м, 2H), 2,41 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,16–1,87 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 57,8 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ -77,19.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
267		5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-дигидроиндол-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,34–7,28 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,96 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,75–4,41 (м, 1H), 4,14 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,04–3,69 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,23–2,71 (м, 2H), 2,48–2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,13–1,85 (м, 1H), 1,55–1,08 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,18.
269		6-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2,4-дигидро-1,4-бензоксазин-3-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 430, 432 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,8 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,71–4,53 (м, 3H), 4,14 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,00–3,73 (м, 1H), 3,11–2,69 (м, 2H), 2,47–2,36 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15–1,81 (м, 1H), 1,53–1,10 (м, 3H);
273		7-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 428, 430 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,29 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,02 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,67 (д, *J* = 68,8 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,83 (д, *J* = 48,9 Гц, 1H),

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
			3,13–2,68 (м, 4H), 2,60 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,46–2,36 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,00 (д, *J* = 63,2 Гц, 1H), 1,54–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99.
280		(R)-5-(4-(амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил	$[M + H]^+$: 401, 403 (3:1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,33-4,17 (м, 2H), 4,04 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,06-2,84 (м, 2H), 2,32-2,15 (м, 4H), 2,01 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,49-1,16 (м, 3H).
325		4-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2*H*-изохинолин-1-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 426, 428 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,66–7,58 (м, 1H), 7,27–7,22 (м, 2 H), 6,84 (с, 1H), 4,16 (д , *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,93–3,59 (м, 2H), 3,04–3,00 (м, 2H), 2,40 (д, *J* = 11, 5 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,17–1,81 (м, 2H), 1,33 –1,29 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,22.

Пример 210. Соединение 244 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 244

[1502] Стадия a:

[1503] В раствор *i*-Pr_2NH (8,98 г, 88,73 ммоль) в ТГФ (70 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (25,4 мл, 63,53 ммоль, 2,5 моль/л в гексане) при -65 °C в течение 15 мин в атмосфере азота. После перемешивания в течение 45 мин реакционный раствор охлаждали до -85 °C, а затем по капле добавляли раствор 4-хлор-3-фтор-5-метилфенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (промежуточное соединение 73, пример 73) (15,00 г, 57,76 ммоль) в ТГФ (90 мл) в течение 0,5 ч при -85 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 40 мин при -85 °C в атмосфере азота по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (22,00 г, 69,52 ммоль) в ТГФ (90 мл) в течение 0,5 ч при -80 °C. Полученную смесь перемешивали -65 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) при -65 °C и разбавляли солевым раствором (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/3), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-[3-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-2-фтор-4-метилфенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белой пены (25 г, 75 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{43}ClFN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 1), эксперимент: 576, 578 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,87 (с, 1H), 4,53–3,72 (м, 4H), 3,56–3,25 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,63 (д, *J* = 41,6 Гц, 2H), 2,26 (дд, *J* =

27,8, 17,3 Гц, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,47 (д, J = 2,5 Гц, 9H), 1,34–1,17 (м, 9H), 1,10 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -115,04.

[1504] Стадия b:

[1505] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(3-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-2-фтор-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (25,00 г, 43,39 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли NaOH (8,68 г, 216,95 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь окисляли водным раствором HCl (1 *N*) до получения pH 7 и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили *трет*-бутил 4-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилат (20 г, неочищенный) в виде светло-желтой пены: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{34}ClFN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 477, 479 (3 : 1), эксперимент: 477, 479 (3 : 1).

[1506] Стадия c:

[1507] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (20,00 г, 41,93 ммоль) в ДХМ (160 мл) добавляли ТФК (40 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Полученный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 при 0 °C до получения pH 8 и экстрагировали дихлорметаном (8 x 60 мл). Объединенные органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого твердого вещества (20,0 г, 88 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{26}ClFN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 1), эксперимент: 377, 379 (3 : 1).

[1508] Стадия d:

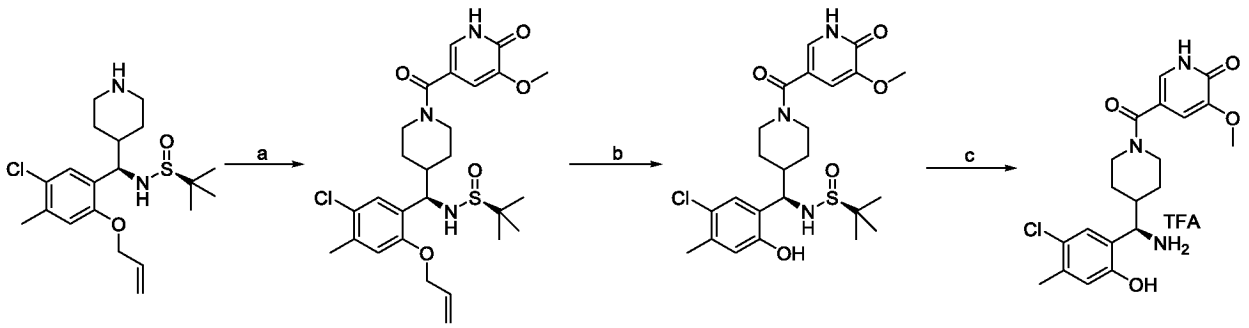
[1509] В раствор HATU (1,66 г, 4,38 ммоль) и (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,51 г, 3,50 ммоль) в ДМФА (10 мл) в процессе перемешивания добавляли Et_3N (0,89 г, 8,76 ммоль) и раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,10 г, 2,92 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (80 мл) и

экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (1,5 г, неочищенного): $C_{23}H_{34}ClFN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 1), эксперимент: 505, 507 (3 : 1).

[1510] Стадия e:

[1511] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 2,97 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 5 мл) при 0 °C. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15 % B до 20 % B в течение 6 мин; 210 нм; детектор: УФ 254 нм; время удерживания: 5,02 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 244 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (296 мг, 28 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}ClFN_2O_4$ $[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 1), эксперимент: 361, 363 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,52 (с, 1H), 4,67–4,44 (м, 2H), 4,13 (дд, *J* = 48,6, 10,5 Гц, 2H), 3,73–3,62 (м, 2H), 3,12–3,01 (м, 1H), 2,74–2,54 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,13–2,04 (м, 2H), 1,55–1,51 (м, 1H), 1,40–1,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -119,35.

Пример 211. Соединение 251 (5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-метокси-1$_H$-пиридин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 251

[1512] Стадия a:

[1513] В раствор 5-метокси-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновой кислоты (0,19 г, 0,94 ммоль), ЭДКИ (0,18 г, 0,94 ммоль) и HOBt (0,13 г, 0,94 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, 0,63 ммоль) и Et_3N (0,19 г, 1,88 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(5-метокси-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого полутвердого вещества (0,25 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{36}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 550, 552 (3 : 1), эксперимент: 550, 552 (3 : 1).

[1514] Стадия b:

[1515] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(5-метокси-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, неочищенного) в HOAc (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 г, 0,18 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)[1-(5-метокси-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,20 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{32}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 510, 512 (3 : 1), эксперимент: 510, 512 (3 : 1).

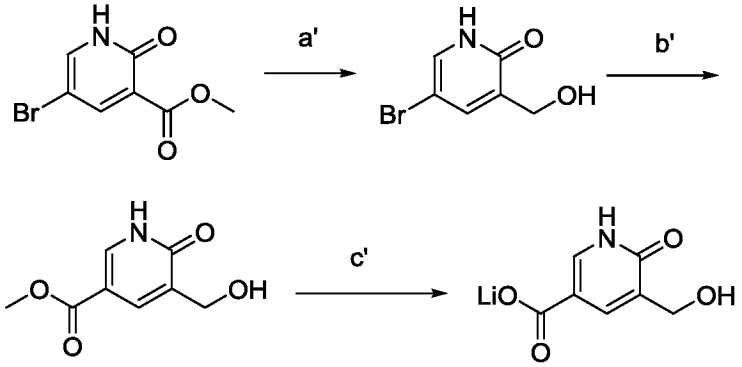
[1516] Стадия c:

[1517] В смесь (*S*)-*N*-((*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)[1-(5-метокси-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, неочищенного) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,5 мл) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B:

ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 27% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 7,07 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 251 (5-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-метокси-1$_H$-пиридин-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (118 мг, 73 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{24}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$: 406, 408 (3 : 1), эксперимент: 406, 408 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28–7,19 (м, 2H), 6,95 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,57–4,00 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,21–2,86 (м, 2H), 2,52–2,36 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,08–2,00 (м, 1H), 1,51–1,32 (м, 2H), 1,31–1,13 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,18.

[1518] Соединения в Табл. 1f ниже получали аналогично описанию для соединения 251, начиная с (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

[1519] Соли кислот использовали для подготовки соединения 207 (литий 5-(гидроксиметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат), которое получали следующим образом.



[1520] Стадия a:

[1521] В раствор метил 5-бром-2-гидрокси-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 8,55 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (1,00 мл) в процессе перемешивания добавляли $LiBH_4$ (8,55 мл, 17,09 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили водой (10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью ДХМ и MeOH (10/1), в результате чего получили 5-бром-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиридин-2-он в виде почти белого твердого вещества (1,00 г, 57 %):

ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_6H_6BrNO_2$ $[M + H]^+$: 204, 206 (1 : 1) эксперимент: 204, 206 (1 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,90–6,82 (м, 1H), 6,72–6,68 (м, 1H), 3,68 (с, 3H).

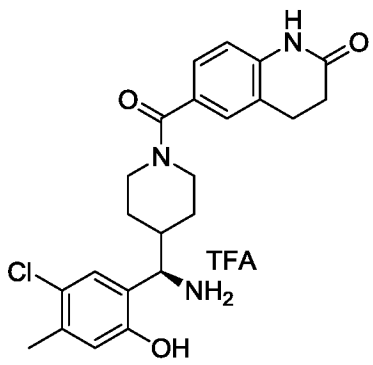
[1522] Стадия b':

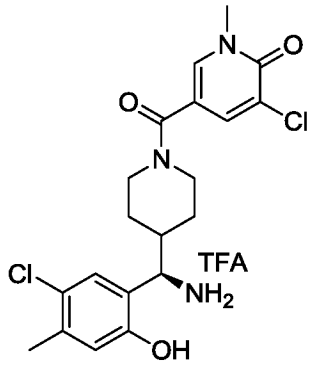
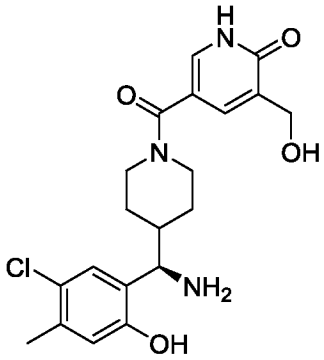
[1523] В раствор 5-бром-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиридин-2-она (0,50 г, 2,45 ммоль) и аддукта Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0,20 г, 0,25 ммоль) в MeOH (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТЭА (0,50 г, 4,90 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь быстро перемешивали при 100 °C в атмосфере CO (5 атм.), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH, 20/1), в результате чего получили метил 5-(гидроксиметил)-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилат в виде светло-розового твердого вещества (60 мг, 13 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_8H_9NO_4$ $[M + H]^+$: 184, эксперимент: 184.

[1524] Стадия c':

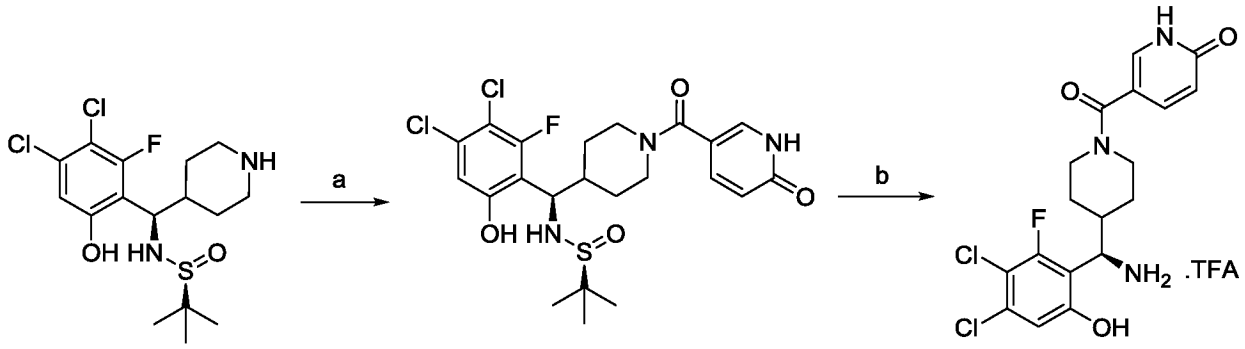
[1525] Раствор метил 5-(гидроксиметил)-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоксилата (60 мг, 0,33 ммоль) и LiOH.H_2O (27 мг, 0,66 ммоль) в MeOH (1 мл) и H_2O (0,25 мл) перемешивали в течение 1 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили литий 5-(гидроксиметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (70 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_7H_7NO_4$ $[M + H]^+$: 170, эксперимент: 170.

Таблица 1f

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
259		6-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 428, 430 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32–7,19 (м, 3H), 6,93 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,83–4,31 (м, 1H), 4,14 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,13–3,61 (м, 1H), 3,25–2,71 (м, 4H), 2,61 (дд, *J* = 8,5, 6,6 Гц, 2H), 2,49–2,35 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,20–1,77 (м, 1H), 1,51–1,12 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,07.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
270		5-[4-[(R)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1-метилпиридин-2-он трифторуксусная кислота	[M + H]+: 424, 426 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,90 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,67–3,95 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,18–2,84 (м, 2H), 2,48–2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,09–1,96 (м, 1H), 1,49–1,34 (м, 2H), 1,33–1,18 (м, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, CD3OD) δ -77,13.
207		(*R*)-5-(4-(амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил)пиперидин-1-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он	$[M + H]^+$: 406, 408 (3 : 1), эксперимент: 406, 408 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,69–7,63 (м, 1H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,47–4,26 (м, 2H), 4,14 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,12–2,91 (м, 2H), 2,48–2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,08–1,99 (м, 1H), 1,49–1,33 (м, 2H), 1,33–1,18 (м, 1H).

Пример 212. Соединение 257 (5-[4-[(*R*)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 257

[1526] Стадия a:

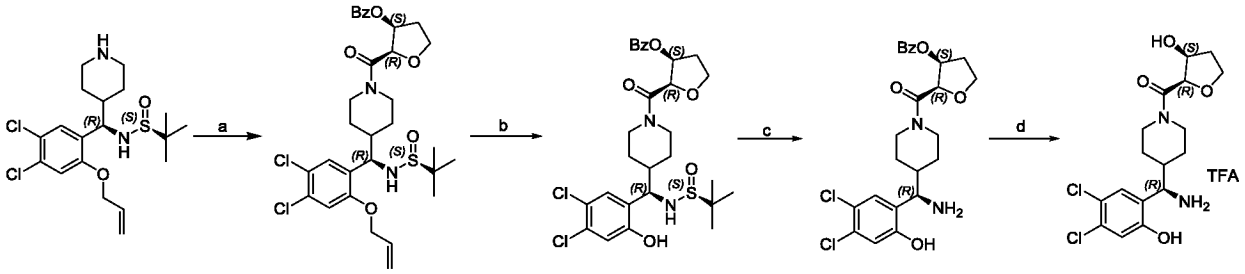
[1527] В раствор 6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновой кислоты (84 мг, 0,60 ммоль), ЭДКИ (0,12 г, 0,60 ммоль) и HOBt (82 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания частями добавляли (*R*)-*N*-[(*S*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточное соединение 18, пример 18) (0,20 г, 0,50 ммоль) и Et_3N (0,15 г, 1,51 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{26}Cl_2FN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 518, 520 (3 : 2), эксперимент: 518, 520 (3 : 2).

[1528] Стадия b:

[1529] В смесь (*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (10 мл). Органический слой экстрагировали водным раствором HCl (1 *N*, 3 x 10 мл).

Объединенные водные слои промывали этилацетатом (3 x 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 28% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,43 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 257 (5-[4-[(*R*)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (64 мг, 59 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{18}Cl_2FN_3O_3$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), эксперимент: 414, 416 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72–7,56 (м, 2H), 6,98 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,56 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,38–4,06 (м, 2H), 3,15–2,88 (м, 2H), 2,62–2,39 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 1H), 1,55–1,15 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,29, -113,13.

Пример 213. Соединение 260 ((2*R*,3*S*)-2-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолат-3-ол трифторуксусная кислота)



Соединение 260

[1530] Стадия a:

[1531] В раствор (*2R,3S*)-3-(бензоилокси)оксолан-2-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,54 ммоль) и HATU (0,20 г, 0,54 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,15 г, 0,34 ммоль) и Et_3N (0,11 г, 1,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоат в виде светло-желтого твердого вещества (0,15 г, 57 %):

ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{31}H_{38}Cl_2N_2O_6S$ $[M + H]^+$: 637, 639 (3 : 2), эксперимент: 637, 639 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (т, *J* = 9,6 Гц, 2H), 7,67–7,56 (м, 1H), 7,51–7,37 (м, 2H), 7,25–7,17 (м, 1H), 6,97–6,86 (м, 1H), 6,07–5,92 (м, 1H), 5,88 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,41–5,28 (м, 2H), 4,92 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,74–4,39 (м, 4H), 4,39–4,25 (м, 2H), 4,07–3,94 (м, 2H), 3,82–3,61 (м, 1H), 2,86 (дт, *J* = 94,8, 12,5 Гц, 1H), 2,47–2,30 (м, 2H), 2,30–2,14 (м, 1H), 1,97–1,80 (м, 1H), 1,67–1,52 (м, 2H), 1,13 (д, *J* = 24,7 Гц, 9H).

[1532] Стадия b:

[1533] В раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (0,15 г, 0,24 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоат в виде коричневого масла (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_6S$ $[M + H]^+$: 597, 599 (3 : 2), эксперимент: 597, 599 (3 : 2).

[1534] Стадия c:

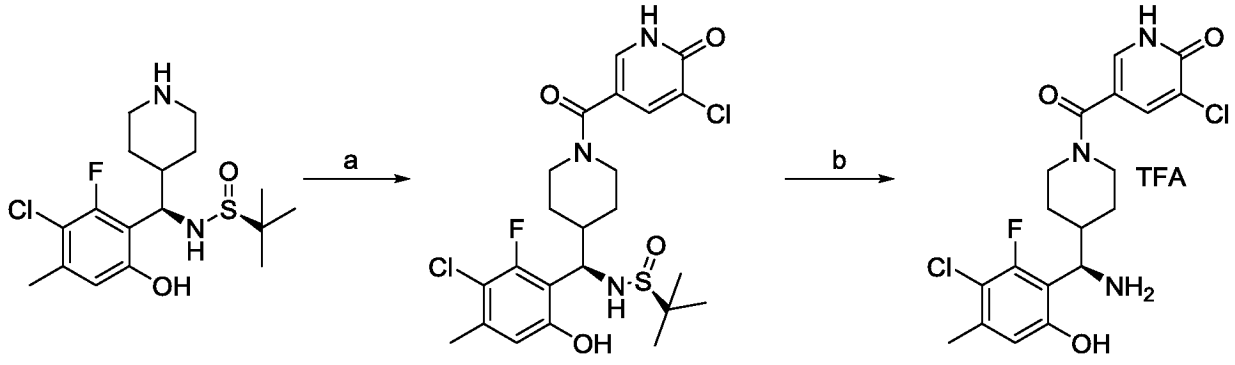
[1535] В раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (0,15 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоат в виде коричневого твердого вещества (0,15 g, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), эксперимент: 493, 495 (3 : 2).

[1536] Стадия d:

[1537] Раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (0,15 г, 0,30 ммоль) в метиламине в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре.

Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в водном растворе HCl (1 *N*, 30 мл) и этилацетата (30 мл). Органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 30 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XSelect CSH OBD 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,65 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 260 ((*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (42 мг, 36 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), эксперимент: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,75–4,42 (м, 3H), 4,29–3,95 (м, 3H), 3,95–3,87 (м, 1H), 3,18–2,91 (м, 1H), 2,64 (дт, *J* = 39,0, 12,8 Гц, 1H), 2,50–2,28 (м, 1H), 2,28–2,07 (м, 1H), 2,07–1,87 (м, 2H), 1,57–1,07 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

Пример 214. Соединение 264 (5-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота



Соединение 264

[1538] Стадия a:

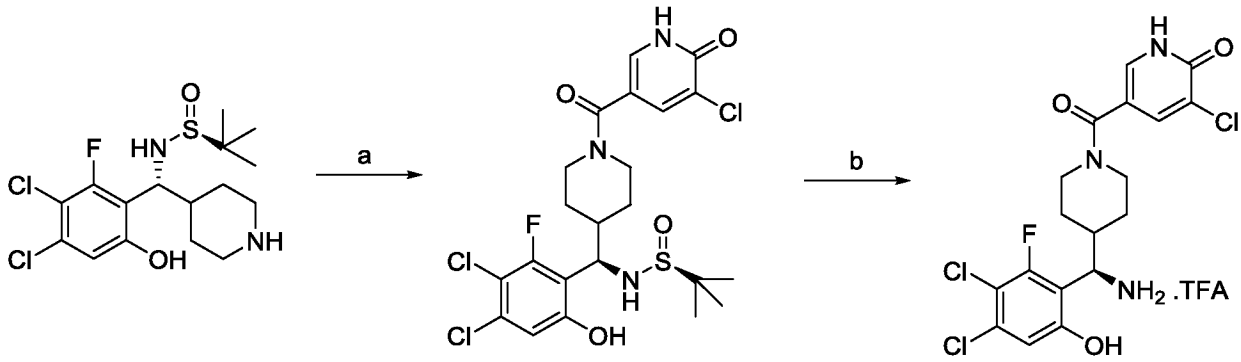
[1539] В раствор *N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2,2-диметилпропанамида (0,10 г, 0,28 ммоль) и Et_3N (60 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли EDC·HCl (80 мг, 0,42 ммоль), HOBt (60 мг, 0,42 ммоль) и 5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновую кислоту (60 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищали методом

обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)[1-(5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2,2-диметилпропанамид в виде светло-желтой пены (0,10 г, 73 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 532, 534 (3 : 2), эксперимент: 532, 534 (3 : 2): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (т, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,47–4,17 (м, 2H), 3,11–2,86 (м, 2H), 2,40–2,21 (м, 4H), 1,50–1,24 (м, 5H), 1,14 (д, *J* = 28,3 Гц, 9H).

[1540] Стадия b:

[1541] Раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)[1-(5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5 % B до 29 % B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,88 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 264 (5-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота) (56 мг, 55 %) в виде почти белого твердого вещества: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{20}Cl_2FN_3O_3$ $[M + H]^+$: 428, 430 (3 : 2), эксперимент: 428, 430 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,47–4,07 (м, 3H), 3,05–2,97 (м, 2H), 2,49 (кв, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2,40–2,31 (м, 3H), 2,05 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,52–1,21 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ -77,19, -117,77.

Пример 215. Соединение 266 (5-[4-[(*R*)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 266

[1542] Стадия a:

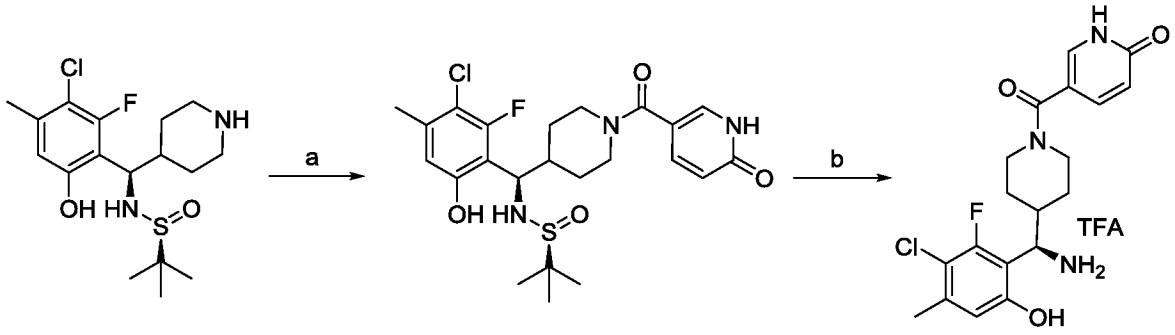
[1543] В раствор 5-хлор-6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновой кислоты (61 мг, 0,35 ммоль), ЭДКИ (0,12 г, 0,60 ммоль) и HOBt (82 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания частями добавляли (*R*)-*N*-[(*S*)-(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточное соединение 18, пример 18) (0,14 г, 0,35 ммоль) и Et_3N (0,15 г, 1,51 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-(1-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{25}Cl_3FN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 552, 554, 556 (3 : 3 : 1), эксперимент: 552, 554, 556 (3 : 3 : 1).

[1544] Стадия b:

[1545] В перемешиваемую смесь (*S*)-*N*-((*R*)-(1-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (неочищенного) в ТГФ (4 мл) по капле добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (10 мл).

Органический слой экстрагировали водным раствором HCl (1 *N*, 3 x 10 мл). Объединенные водные слои промывали этилацетатом (3 x 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 7,80 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 266 (5-[4-[(*R*)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (46 мг, 42 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{17}Cl_3FN_3O_3$ $[M + H]^+$: 448, 450, 452 (3 : 3 : 1), эксперимент: 448, 450, 452 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,39–4,03 (м, 2H), 3,14–2,81 (м, 2H), 2,54–2,37 (м, 1H), 2,13–1,93 (м, 1H), 1,53–1,17 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99, -113,23.

Пример 216. Соединение 272 (5-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 272

[1546] Стадия a:

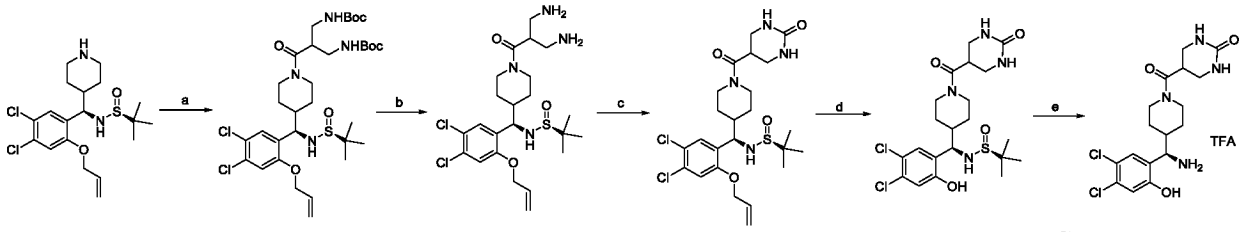
[1547] В раствор 6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбоновой кислоты (44 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ЭДКИ (0,10 г, 0,60 ммоль) и HOBt (81 мг, 0,60 ммоль) при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,40 ммоль) и Et_3N (0,12 г, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором

ацетонитрила (плюс 0,5 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде бесцветного масла (0,12 г, 48 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 498, 500 (3 : 1), эксперимент: 498, 500 (3 : 1).

[1548] Стадия b:

[1549] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,1 г, 0,20 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0.25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,97 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 272 (5-[4-[(*R*)-амино(3-хлор-2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1H-пиридин-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (48 мг, 46 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{21}ClFN_3O_3$ $[M + H]^+$: 394, 396 (3 : 1), эксперимент: 394, 396 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76–7,56 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,56 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,54–3,96 (м, 3H), 3,18–2,82 (м, 2H), 2,56–2,43 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,12–2,00 (м, 1H), 1,53–1,35 (м, 2H), 1,34–1,18 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,19, -117,75.

Пример 217. Соединение 275 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диазинан-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 275

[1550] Стадия a:

[1551] В раствор литио 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]пропаноата (0,70 г, 2,15 ммоль) и HATU (0,81 г,

2,15 ммоль) в ДМФА (6 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,60 г, 1,43 ммоль) и Et_3N (0,43 г, 4,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 60%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили *трет*-бутил *N*-(2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропил)карбамат в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,74 г, 72 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{33}H_{52}Cl_2N_4O_7S$ for $[M + H]^+$: 719, 721 (3 : 2), эксперимент: 719, 721 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,11–5,95 (м, 1H), 5,69–5,49 (м, 2H), 5,49–5,30 (м, 2H), 4,71–4,50 (м, 3H), 4,48–4,21 (м, 1H), 4,05–3,79 (м, 1H), 3,55–3,40 (м, 3H), 3,19–2,89 (м, 4H), 2,59–2,37 (м, 1H), 2,22–1,92 (м, 2H), 1,63–1,36 (м, 19H), 1,33–1,20 (м, 2H), 1,17 (с, 9H).

[1552] Стадия b:

[1553] В раствор *трет*-бутил *N*-(2-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]метил]-3-[4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропил)карбамата (0,74 г, 1,03 ммоль) в ДХМ (8 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл) до получения pH 8 при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (10/1) (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 47%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили (*S*)-*N*-((*R*)-[1-[3-амино-2-(аминометил)пропаноил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2- (проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,20 г, 33 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{36}Cl_2N_4O_3S$ for $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,47–5,33 (м, 2H), 4,73 (дд, *J* = 42,4, 13,5 Гц, 1H), 4,62–4,27 (м, 3H), 4,10 (дд, *J* = 35,9, 13,7 Гц, 1H), 3,94–3,70 (м, 1H), 3,11–2,94 (м, 3H), 2,94–2,78 (м, 2H), 2,59–2,41 (м, 1H), 2,25–1,95 (м, 2H), 1,58–1,19 (м, 3H), 1,16 (д, *J* = 9,1 Гц, 9H).

[1554] Стадия c:

[1555] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[3-амино-2-(аминометил)пропаноил]пиперидин-4-ил][4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,39 ммоль) в ДХМ (15 мл) в процессе перемешивания добавляли карбонилдиимидазол (56 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК), в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-оксо-1,3-диазинан-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде бесцветного масла (0,10 г, 48 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_4O_4S$ for $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), эксперимент: 545, 547 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,12-5,97 (м, 1H), 5,48-5,25 (м, 2H), 4,76-4,22 (м, 3H), 4,22-3,75 (м, 2H), 3,65-3,49 (м, 2H), 3,49-3,31 (м, 2H), 3,18-2,94 (м, 2H), 2,62-2,35 (м, 1H), 2,35-1,95 (м, 2H), 1,68-1,24 (м, 3H), 1,17 (д, *J* = 8,5 Гц, 9H).

[1556] Стадия d:

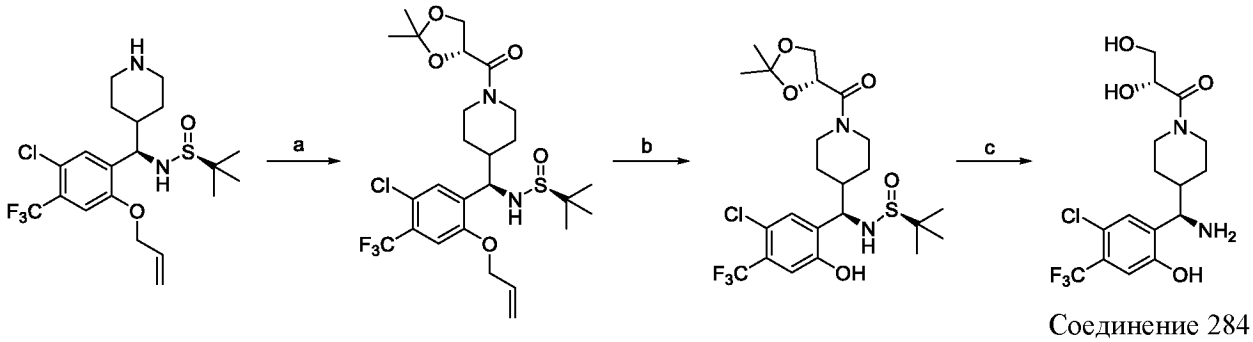
[1557] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(2-оксо-1,3-диазинан-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,18 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-(2-оксо-1,3-диазинан-5-карбонил]пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого масла (0,10 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ for $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 2), эксперимент: 505, 507 (3 : 2).

[1558] Стадия e:

[1559] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(2-оксо-1,3-диазинан-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка:

колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,68 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 275 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диазинан-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (50 мг, 53 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_4O_3$ for $[M + H]^+$: 401, 403 (3 : 2), эксперимент: 401, 403 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,36 (дд, *J* = 58,0, 13,1 Гц, 1H), 4,17 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, *J* = 54,6, 13,8 Гц, 1H), 3,13 (д, *J* = 8,5 Гц, 4H), 3,07–2,88 (м, 2H), 2,47–2,37 (м, 1H), 2,22–2,07 (м, 1H), 1,90 (т, *J* = 16,2 Гц, 1H), 1,30–0,85 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,38.

Пример 218. Соединение 284 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 284

[1560] Стадия a:

[1561] В смесь (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,37 г, 2,49 ммоль) и HATU (1,18 г, 3,11 ммоль) в ДМФА (10 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,94 г, 2,08 ммоль) и Et_3N (0,42 г, 4,15 ммоль) при комнатной температуре. Окончательно полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-

(трифторметил)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,68 г, 56 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}ClF_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 581, 583 (3 : 1), эксперимент: 581, 583 (3 : 1).

[1562] Стадия b:

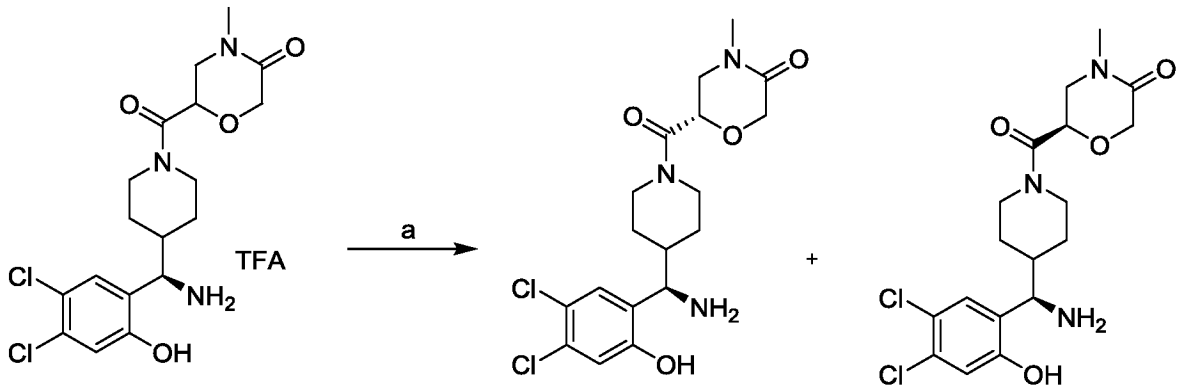
[1563] В смесь *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)-4-(трифторметил)фенил](1-[[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил](гидрокси)пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,68 г, 1,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,13 г, 0,12 ммоль) в ТГФ (8 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (0,88 г, 2,33 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, в результате чего получили *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил](1-[[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде светло-желтого масла (0,33 г, 47 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}ClF_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 1), эксперимент: 541, 543 (3 : 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,94–4,83 (м, 1H), 4,65–4,37 (м, 2H), 4,37–4,17 (м, 3H), 3,17–2,95 (м, 2H), 2,73–2,60 (м, 1H), 2,24–2,10 (м, 2H), 1,44–1,32 (м, 8H), 1,16 (д, *J* = 5,6 Гц, 9H).

[1564] Стадия c:

[1565] В раствор *N*-[(*R*)-[5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил](1-[[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,33 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь ощелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,5 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 284 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)метил]пиперидин-1-ил]-

2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (106,2 мг, 43 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}ClF_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 1), эксперимент: 397, 399 (3 : 1): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,15–7,03 (м, 1H), 4,68–4,46 (м, 2H), 4,12 (дд, *J* = 40,8, 14,0 Гц, 1H), 3,98 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,76–3,56 (м, 2H), 3,05 (дт, *J* = 25,9, 12,8 Гц, 1H), 2,64 (дт, *J* = 26,8, 12,7 Гц, 1H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,48 (с, 1H), 1,43–1,16 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -63,69.

Пример 219. Соединение 274 (6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он изомер 1); соединение 278 (6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он изомер 2)



Соединение 278 Соединение 274

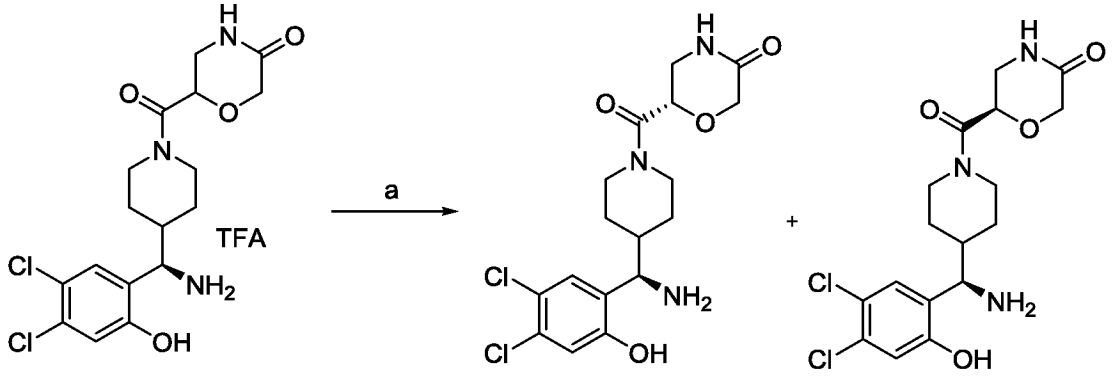
[1566] Стадия a:

[1567] 6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он трифторуксусную кислоту (66,5 мг, 0,13 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IF, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 19 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B в течение 22 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 12,67 мин; RT_2: 17,32 мин; объем вводимой пробы: 0,6 мл.

[1568] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 278 (6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (18,1 мг, 11 %) на 12,67 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,81–4,66 (м, 1H), 4,53 (дд, *J* = 41,3, 13,4 Гц, 1H), 4,30–4,16 (м, 2H), 4,14–3,97 (м, 1H), 3,91 (дд, *J* = 18,3, 7,7 Гц, 1H), 3,74 (дд, *J* = 12,1, 8,6 Гц, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 3,19–2,94 (м, 4H), 2,72–2,53 (м, 1H), 2,16–1,92 (м, 2H), 1,59–1,43 (м, 1H), 1,38–1,04 (м, 2H).

[1569] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 274 (6-[4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбонил]-4-метилморфолин-3-он изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (17,3 мг, 11 %) на 17,32 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 4,75 (тд, *J* = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,52 (дд, *J* = 35,4, 13,3 Гц, 1H), 4,31–4,06 (м, 2H), 4,12–3,98 (м, 1H), 3,91 (дд, *J* = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 3,80–3,68 (м, 1H), 3,46–3,35 (м, 1H), 3,12–2,98 (м, 4H), 2,75–2,51 (м, 1H), 2,16–1,95 (м, 2H), 1,51 (т, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,40–1,04 (м, 2H).

Пример 220. Соединение 276 (6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он изомер 2)



Соединение 276

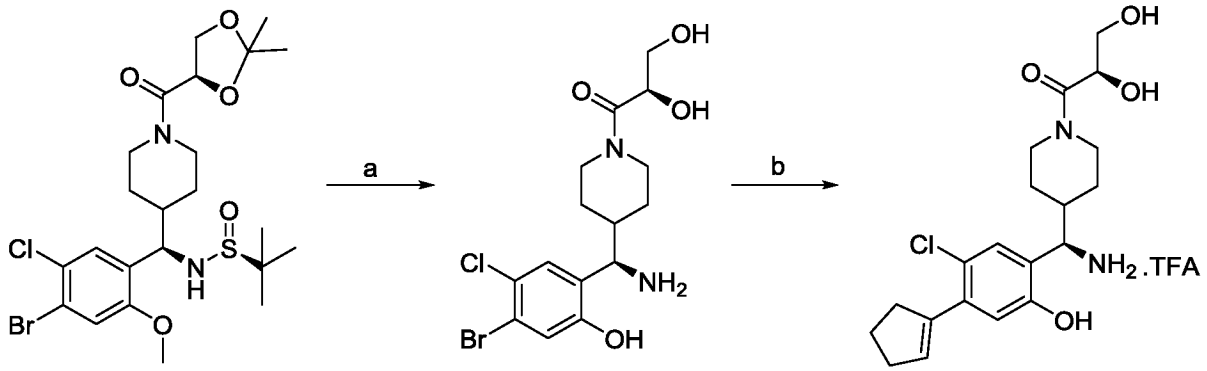
[1570] Стадия a:

[1571] 6-(4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он (0,12 мг, 0,23 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: МТБЭ (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 21 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 12,96 мин; RT_2: 18,67 мин; объем вводимой пробы: 0,3 мл; количество циклов: 17.

[1572] Более быстро элюируемый энантиомер получали как (6*S*)-6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он в виде почти белого твердого вещества (37 мг, 41 %) на 12,96 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,70–4,43 (м, 2H), 4,34–3,98 (м, 2H), 3,98–3,76 (м, 1H), 3,69–3,57 (м, 1H), 3,45–3,34 (м, 1H), 3,21–2,89 (м, 1H), 2,78–2,50 (м, 1H), 2,28–1,65 (м, 3H), 1,60–1,40 (м, 1H), 1,40–1,02 (м, 2H).

[1573] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 276 (6-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]морфолин-3-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (41 мг, 44 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,72–4,43 (м, 2H), 4,24 (квд, *J* = 16,6, 3,7 Гц, 2H), 4,07 (дд, *J* = 40,0, 13,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, *J* = 16,3, 7,7 Гц, 1H), 3,65 (дд, *J* = 12,8, 9,0 Гц, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 3,19–2,92 (м, 1H), 2,72–2,56 (м, 1H), 2,12–1,94 (м, 2H), 1,56–1,40 (м, 1H), 1,40–1,11 (м, 2H).

Пример 221. Соединение 318 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 318

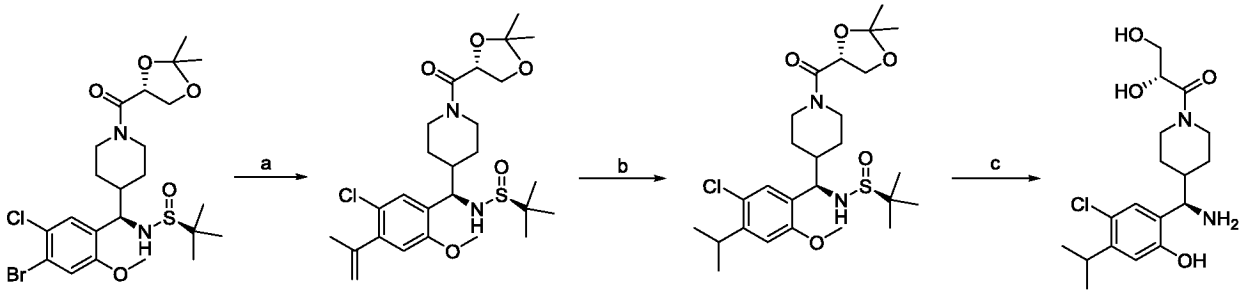
[1574] Стадия a:

[1575] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 23, пример 23) (0,10 г, 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (0,27 г, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 30%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) в результате чего получили (2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он в виде желтого масла (60 мг, 67 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}BrClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 407, 409, 411 (2 : 3 : 1), эксперимент: 407, 409, 411 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,71–4,43 (м, 1H), 4,30–4,05 (м, 2H), 3,76–3,58 (м, 2H), 3,19–2,95 (м, 1H), 2,67 (дт, *J* = 42,6, 12,9 Гц, 1H), 2,48–2,31 (м, 1H), 2,08–1,97 (м, 2H), 1,48–1,07 (м, 3H).

[1576] Стадия b:

[1577] В раствор (2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-она (30 мг, 0,07 ммоль) и 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (29 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воду (0,5 мл) добавляли Na_2CO_3 (23 мг, 0,22 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (12 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом три раза. После перемешивания в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (15 мл). Полученный раствор экстрагировали водным раствором HCl (1 *N*, 3 x 10 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 8% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,50 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 318 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино[5-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-гидроксифенил]метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (12 мг, 33 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{27}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 395, 397 (3 : 1), эксперимент: 395, 397 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,14 (кв, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,71–4,46 (м, 2H), 4,28–4,03 (м, 2H), 3,83–3,56 (м, 2H), 3,17–2,95 (м, 1H), 2,78–2,61 (м, 3H), 2,59–2,51 (м, 2H), 2,48–2,30 (м, 1H), 2,08–1,88 (м, 3H), 1,50–1,11 (м, 3H).

Пример 222. Соединение 282 ((2*R*)-1-(4-((*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-изопропилфенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 282

[1578] Стадия a:

[1579] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида

(промежуточное соединение 23, пример 23) (0,50 г, 0,88 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,22 г, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1,25 мл) в процессе перемешивания добавляли Na_2CO_3 (0,28 г, 2,65 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (72 мг, 0,08 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали азотом три раза и перемешивали в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-2-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (0,37 г, 79 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), эксперимент: 527, 529 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (д, *J* = 20,5 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,30–5,22 (м, 1H), 5,02 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,74–4,61 (м, 2H), 4,61–4,43 (м, 1H), 4,43–4,28 (м, 1H), 4,28–4,05 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,12–2,85 (м, 1H), 2,55 (т, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,05–1,91 (м, 2H), 1,68–1,48 (м, 3H), 1,45–1,38 (м, 6H), 1,18 (д, *J* = 12,9 Гц, 9H).

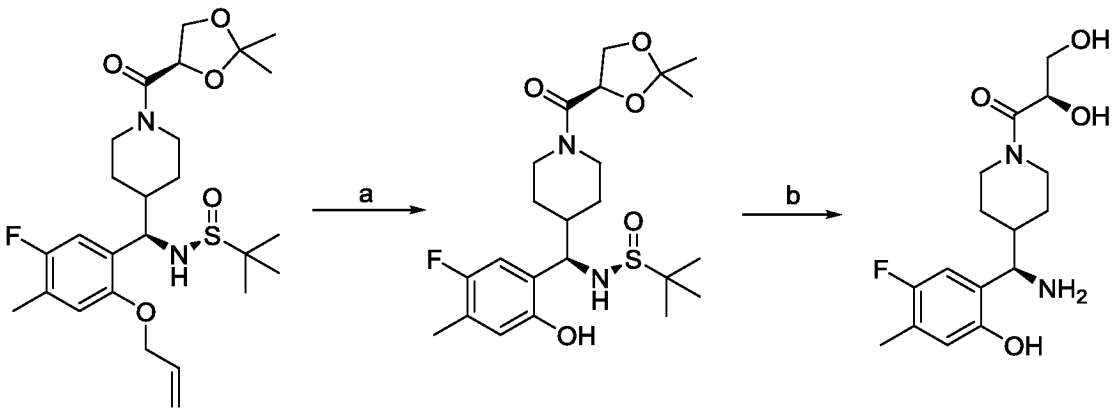
[1580] Стадия b:

[1581] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-2-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,19 ммоль) в MeOH (2 мл) в процессе перемешивания добавляли PtO_2 (30 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь дегазировали водородом три раза и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм.). Полученную смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали MeOH (3 x 30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-изопропил-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого масла (0,10 г, 99 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 529, 531 (3 : 1), эксперимент: 529, 531 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,58–4,35 (м, 2H), 4,30–3,98 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,44–3,37 (м, 1H), 3,18–2,88 (м, 1H), 2,63 (дт, *J* = 23,0, 12,6 Гц, 1H), 2,26–1,97 (м, 3H), 1,48–1,30 (м, 7H), 1,30–1,21 (м, 8H), 1,14 (д, *J* = 7,7 Гц, 9H).

[1582] Стадия c:

[1583] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-изопропил-2-метоксифенил)[1-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (0,47 г, 1,89 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили с помощью MeOH (2 мл) при 0 °C. Смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 25% B до 45% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,50 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 282 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-изопропилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (16 мг, 22% в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{27}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 1), эксперимент: 371, 373 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,10 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,65–4,44 (м, 2H), 4,11 (дд, *J* = 46,7, 13,7 Гц, 1H), 3,85 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,78–3,55 (м, 2H), 3,30–3,26 (м, 1H), 3,11–2,93 (м, 1H), 2,75–2,49 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,58–1,38 (м, 1H), 1,38–1,07 (м, 8H).

Пример 223. Соединение 283 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-фтор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 283

[1584] Стадия a:

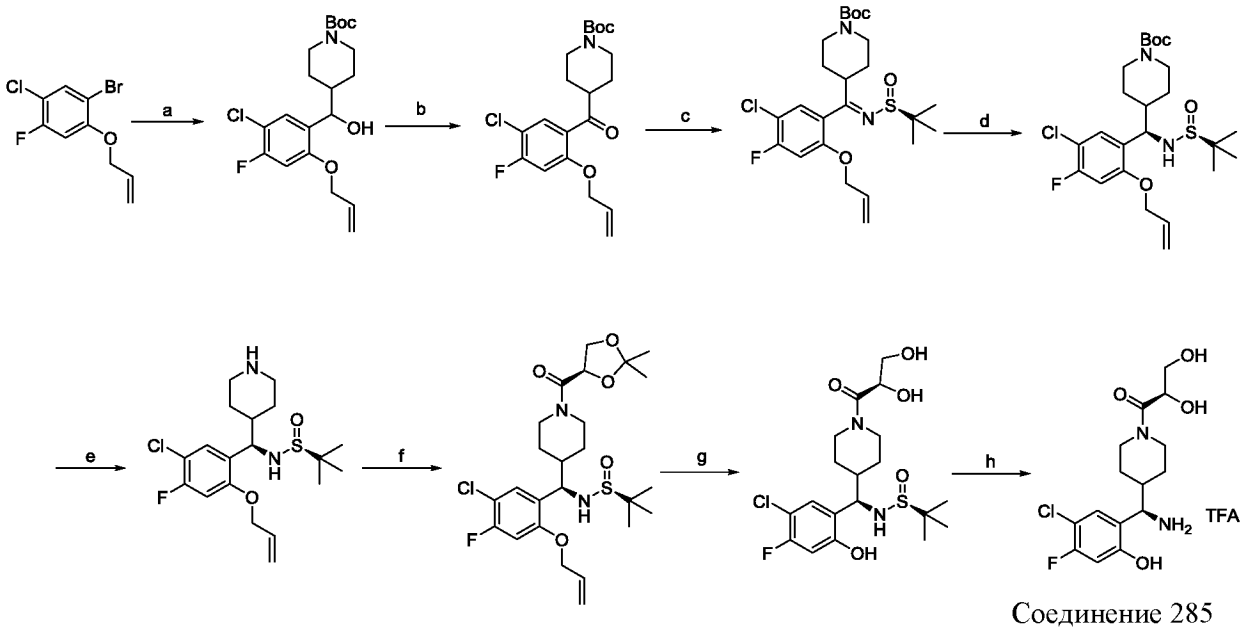
[1585] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][5-фтор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,06 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,006 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,12 ммоль) при комнатной

температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) при комнатной температуре. Затем концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](5-фтор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого твердого вещества (20 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 471, эксперимент: 471.

[1586] Стадия b:

[1587] Раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](5-фтор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (20 мг, 0,042 ммоль) и водный раствор HCl (6 *N*, 0,50 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм,19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 32% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 7,38 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 283 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-фтор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (4 мг, 29 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 327, эксперимент: 327; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,82 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 6,63 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,53–4,46 (м, 1H), 4,11 (дд, *J* = 48,1, 13,8 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,70–3,57 (м, 2H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,70–2,60 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,51–1,42 (м, 1H), 1,40–1,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -131,97.

Пример 224. Соединение 285 (2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота



Соединение 285

[1588] Стадия a:

[1589] В раствор 1-бром-5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (промежуточное соединение 21, пример 21) (0,60 г, 2,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (2,25 мл, 2,25 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем в вышеуказанный раствор по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,88 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C. Полученный раствор дополнительно перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл). Полученную смесь разбавляли водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1) с получением *трет*-бутил 4-[[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,60 г, 80 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{27}ClFNO_4$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3:1), эксперимент: 400, 402 (3:1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,39 (дд, *J* =

24,6, 13,8 Гц, 2H), 4,71 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 4,6 Гц, 2H), 4,24–4,06 (м, 3H), 2,77–2,50 (м, 2H), 1,95–1,68 (м, 2H), 1,47 (д, *J* = 2,6 Гц, 9H), 1,45–1,20 (м, 3H).

[1590] Стадия b:

[1591] В раствор *трет*-бутил 4-[[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,60 г, 1,50 ммоль) в ДХМ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли реагент Десс-Мартина (0,95 г, 2,25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (5 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (8/1) с получением *трет*-бутил 4-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,60 г, 98 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{25}ClFNO_4$ $[M + Na]^+$: 420, 422 (3 : 1), эксперимент: 420, 422 (3 : 1); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 6,15–5,98 (м, 1H), 5,58–5,33 (м, 2H), 4,62 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,29–4,06 (м, 3H), 3,47–3,33 (м, 1H), 2,93–2,62 (м, 3H), 1,96–1,68 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

[1592] Стадия c:

[1593] В раствор *трет*-бутил 4-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (0,60 г, 1,51 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,55 г, 4,52 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (3,44 г, 15,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1) с получением *трет*-бутил 4-[[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,53 г, 70 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}ClFN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 501,

503 (3 : 1), эксперимент: 501, 503 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12 (с, 1H), 6,72 (д, 2,9 Гц, 1H), 6,09–5,91 (м, 1H), 5,37 (дд, *J* = 33,6, 14,0 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,23–4,07 (м, 1H), 2,90–2,55 (м, 4H), 1,95–1,83 (м, 1H), 1,83–1,64 (м, 1H), 1,65–1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,23 (с, 9H)

[1594] Стадия d:

[1595] В раствор *трет*-бутил 4-[(*1E*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,53 г, 1,06 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли DIBAL-H (2,08 мл, 2,08 ммоль, 1 моль/л в толуоле) при -70 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре -70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (2/1) с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,43 г, 81 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}ClFN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 503, 505 (3 : 1), эксперимент: 503, 505 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 6,11–5,93 (м, 1H), 5,48–5,28 (м, 2H), 4,64–4,39 (м, 2H), 4,31–4,04 (м, 1H), 4,23–4,04 (м, 1H), 3,83–3,61 (м, 1H), 2,74–2,52 (м, 2H), 2,03–1,78 (м, 2H), 1,62–1,60 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,17 (с, 9H).

[1596] Стадия e:

[1597] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 до получения pH 8. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 40 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-

сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,16 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}ClFN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 1), эксперимент: 403, 405 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 6,09–5,89 (м, 1H), 5,48–5,31 (м, 2H), 4,68–4,49 (м, 2H), 4,49–4,32 (м, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 3,42 (дд, *J* = 33,0, 12,6 Гц, 1H), 2,91–2,71 (м, 2H), 2,38–2,12 (м, 1H), 2,12–1,94 (м, 1H), 1,78–1,51 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1598] Стадия f:

[1599] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (87 мг, 0,60 ммоль) и HATU (0,23 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,16 г, 0,40 ммоль) и Et_3N (80 мг, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 58%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (0,18 г, 85 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}ClFN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 1), эксперимент: 531, 533 (3 : 1).

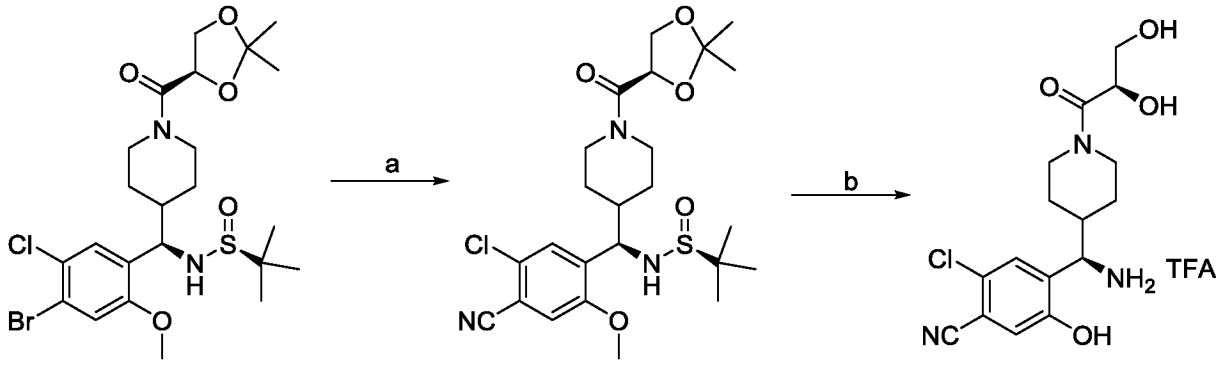
[1600] Стадия g:

[1601] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,18 г, 0,34 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (26 мг, 0,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили водой (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде почти белого твердого вещества (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}ClFN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 451, 453 (3 : 1), эксперимент: 451, 453 (3 : 1);

[1602] Стадия h:

[1603] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,13 г, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 18% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,95 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 285 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (30 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}ClFN_2O_4$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 1), эксперимент: 347, 349 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,72–4,45 (м, 2H), 4,36–3,97 (м, 2H), 3,77–3,57 (м, 2H), 3,20–2,95 (м, 1H), 2,81–2,56 (м, 1H), 2,46–2,29 (м, 1H), 2,14–1,94 (м, 1H), 1,51–1,09 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,20, -114,76.

Пример 225. Соединение 286 (4-[(*R*)-амино([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-хлор-5-гидроксибензонитрил трифторуксусная кислота)



Соединение 286

[1604] Стадия a:

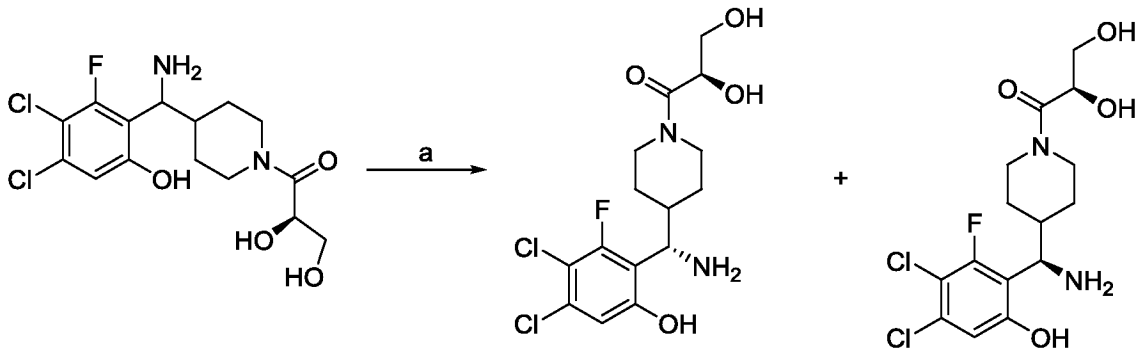
[1605] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 23, пример 23) (90 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль) в NMP (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Zn(CN)_2$ (37 мг, 0,32 ммоль)

при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 2 ч при 150 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циано-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 17 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 1), эксперимент: 512, 514 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27–7,20 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,71–4,60 (м, 2H), 4,59–4,36 (м, 1H), 4,29–4,07 (м, 2H), 3,92–3,77 (м, 4H), 2,97 (дт, *J* = 63,9, 13,0 Гц, 1H), 2,53 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,03–1,91 (м, 1H), 1,53–1,24 (м, 9H), 1,18 (д, *J* = 10,6 Гц, 9H).

[1606] Стадия b:

[1607] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циано-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (20 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (59 мг, 0,23 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) температурой 0 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм, н; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 23% В в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 6,03 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 286 (4-[(*R*)-амино([1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-хлор-5-гидроксибензонитрил трифторуксусная кислота) в виде оранжевого твердого вещества (4 мг, 22 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$: 354, 356 (3 : 1), эксперимент: 354, 356 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,55 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,71–4,44 (м, 2H), 4,30–4,05 (м, 2H), 3,76–3,56 (м, 2H), 3,20–2,95 (м, 1H), 2,66 (дт, *J* = 44,9, 12,9 Гц, 1H), 2,48–2,31 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 1H), 1,50–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,93.

Пример 226. Соединение 287 ((R)-1-(4-((S)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он); соединение 291 ((R)-1-(4-((R)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 287 Соединение 291

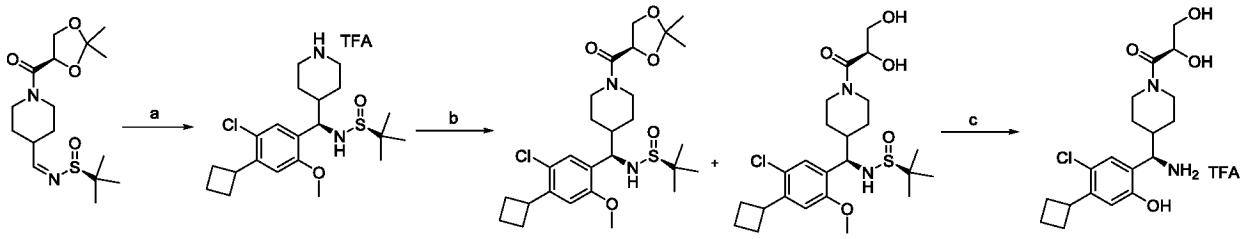
[1608] Стадия a:

[1609] (2*R*)-1-[4-[амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он (106,00 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 23 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 13,338 мин; RT_2: 18,463 мин; объем вводимой пробы: 0,4 мл.

[1610] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 291 ((*R*)-1-(4-((*R*)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (31 мг, 29 %) на 7,47 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), эксперимент: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,66 (с, 1H), 4,68–4,44 (м, 2H), 4,27–4,04 (м, 2H), 3,81–3,50 (м, 2H), 3,21–2,96 (м, 1H), 2,77–2,59 (м, 1H), 2,31–2,16 (м, 1H), 2,05 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 1,56 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,46–1,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -116,15.

[1611] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 287 ((R)-1-(4-((S)-амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (28 мг, 26 %) на 10,05 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), эксперимент: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,66 (с, 1H), 4,68–4,44 (м, 2H), 4,27–4,04 (м, 2H), 3,81–3,50 (м, 2H), 3,21–2,96 (м, 1H), 2,77–2,59 (м, 1H), 2,31–2,16 (м, 1H), 2,05 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 1,56 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,46–1,15 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -116,15.

Пример 227. Соединение 288 ((*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-циклобутил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 288

[1612] Стадия a:

[1613] В раствор 1-бром-5-хлор-4-циклобутил-2-метоксибензол (0,24 г, 0,87 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,35 мл, 0,88 ммоль, 2,5 моль/л в гексане) при -78 °C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем раствор (*S*)-*N*-([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,44 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли в раствор. Полученный раствор дополнительно перемешивали при температуре -78 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл), а затем разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 43%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид трифторуксусной кислоты в виде бесцветного масла (0,12 г, 64 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{33}ClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 413, 415 (3 :1), эксперимент: 413, 415 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,48 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,85–3,72 (м, 1H), 3,47 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,04–2,81 (м, 3H), 2,47–2,31 (м, 3H), 2,23–1,98 (м, 4H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,67–1,34 (м, 2H), 1,34–1,21 (м, 1H), 1,13 (с, 9H).

[1614] Стадия b:

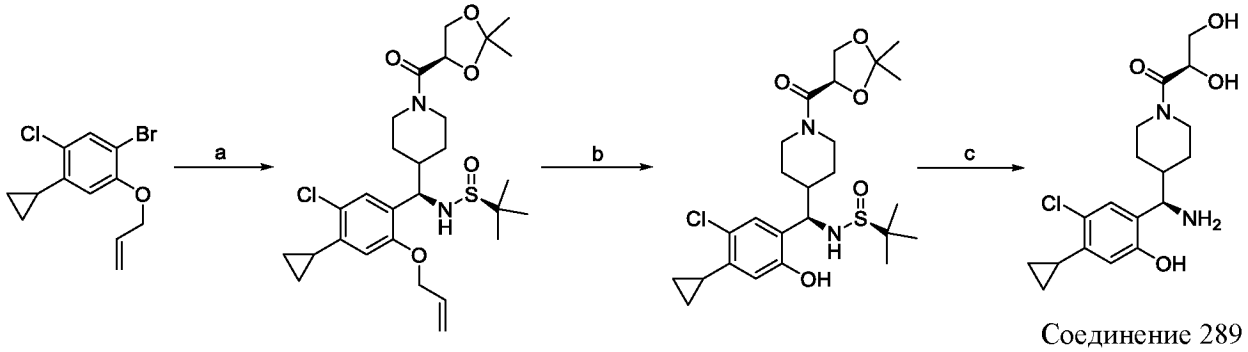
[1615] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (64 мг, 0,44 ммоль) и HATU (0,17 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,12 г, 0,29 ммоль) и Et_3N (88 мг, 0,87 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при

комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (50 мг, 38 %); ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 1), эксперимент: 541, 543 (3 : 1) и (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)([1-[(*2R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (30 мг, 25 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{37}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 1), эксперимент: 501, 503 (3 : 1).

[1616] Стадия c:

[1617] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,09 ммоль) и (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)([1-[(*2R*)-2,3-дигидроксипропаноил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли BBr_3 (0,14 г, 0,55 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью MeOH (1 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 45% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,62 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 288 ((*2R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-циклобутил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (28,3 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{27}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 1), эксперимент: 383, 385 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,70–4,38 (м, 2H), 4,32–4,03 (м, 2H), 3,87–3,56 (м, 3H), 3,19–2,92 (м, 1H), 2,67 (дт, *J* = 45,2, 12,8 Гц, 1H), 2,48–2,29 (м, 3H), 2,19–1,93 (м, 4H), 1,93–1,80 (м, 1H), 1,48–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99.

Пример 228. Соединение 289 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-циклопропил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 289

[1618] Стадия a:

[1619] В раствор 1-бром-5-хлор-4-циклопропил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (промежуточное соединение 72, пример 72) (0,1 г, 0,43 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,17 мл, 0,43 ммоль, 2,5 моль/л в смеси гексанов) при -78 °C в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,29 ммоль) добавляли в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл). Смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 62%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,01% ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*S*)-[5-хлор-4-циклопропил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (30 мг, 19 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{28}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 553, 555 (3 : 1), эксперимент: 553, 555 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,16–6,00 (м, 1H), 5,49–5,23 (м, 2H), 4,83–4,77 (м, 1H), 4,62–4,35 (м, 4H), 4,32–4,01 (м, 3H), 3,16–2,87 (м, 1H), 2,69–2,53 (м, 2H), 2,27–1,99 (м, 3H), 1,45–1,22 (м, 8H), 1,14 (д, *J* = 6,7 Гц, 9H), 1,05–0,98 (м, 2H), 0,76–0,66 (м, 2H).

[1620] Стадия b:

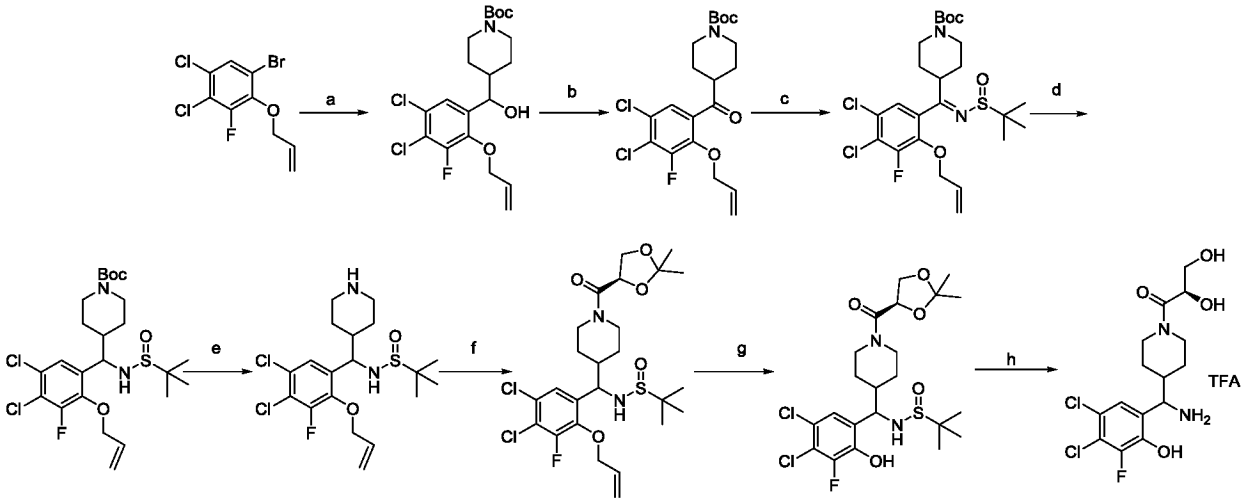
[1621] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-циклопропил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 мг, 0,06 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг) в ТГФ (1 мл) в процессе

перемешивания добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили H_2O (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклопропил-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (35 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{37}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 513, 515 (3 : 1), эксперимент: 513, 515 (3 : 1);

[1622] Стадия c:

[1623] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-циклопропил-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 15 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,03 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 289 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-циклопропил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (11 мг, 44 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 1), эксперимент: 369, 371 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,10 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,67–4,47 (м, 2H), 4,11 (дд, *J* = 47,7, 13,8 Гц, 1H), 3,89–3,81 (м, 1H), 3,74–3,54 (м, 2H), 3,13–2,93 (м, 1H), 2,69–2,56 (м, 1H), 2,20–1,95 (м, 3H), 1,53–1,39 (м, 1H), 1,40–1,11 (м, 2H), 1,06–0,84 (м, 2H), 0,70–0,53 (м, 2H).

Пример 229. Соединение 290 (2*R*)-1-[4-[амино(4,5-дихлор-3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он **трифторуксусная кислота**



Соединение 290

[1624] Стадия a:

[1625] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол (промежуточное соединение 46, пример 46) (0,80 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (6 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (1,60 мл, 3,20 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,62 г, 2,93 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,55 г, 48 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{26}Cl_2FNO_4$ $[M + H - 100]^+$: 334, 336 (3 : 2), эксперимент: 334, 336 (3 : 2).

[1626] Стадия b:

[1627] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,55 г, 1,27 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (0,81 г, 1,90 ммоль) при 0 °C. Затем реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь промывали

сорастворителем в виде водн. раствора $NaHCO_3$/ водн. раствора Na_2SO_3 (20 мл, об/об = 1/1). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,50 г, 91 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{24}Cl_2FNO_4$ [M + H - 56]$^+$: 376, 378 (3 : 2), эксперимент: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,08–5,95 (м, 1H), 5,46–5,30 (м, 2H), 4,75–4,67 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,28–3,20 (м, 1H), 2,84 (т, *J* = 12,4 Гц, 2H), 1,85 (д, *J* = 12,9 Гц, 2H), 1,67–1,53 (м, 2H), 1,48 (д, *J* = 1,8 Гц, 9 H).

[1628] Стадия c:

[1629] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,16 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,28 г, 2,31 ммоль) в ТГФ (20 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (2,64 г, 11,57 ммоль) одной частью в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 ч при 80 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (60 мл) Полученную смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,80 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{33}Cl_2FN_2O_4S$ [M + H - 100]$^+$: 435, 437 (3 : 2), эксперимент: 435, 437 (3 : 2).

[1630] Стадия d:

[1631] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,24 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (0,17 г, 4,48 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (40 мл) и концентрировали для удаления MeOH. Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,80 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{35}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + H - 100]^+$: 437, 439 (3 : 2), эксперимент: 437, 439 (3 : 2).

[1632] Стадия e:

[1633] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, неочищенного) в ДХМ (8 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до получения pH 8. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,60 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{27}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), эксперимент: 437, 439 (3 : 2).

[1634] Стадия f:

[1635] В раствор (4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,89 ммоль) и HATU (0,39 г, 1,03 ммоль) в ДМФА (8 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,60 г, неочищенный) и Et_3N (0,48 мл, 4,71 ммоль) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор вливали в воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (5 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,50 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{35}Cl_2FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 565, 567 (3 : 2), эксперимент: 565, 567 (3 : 2).

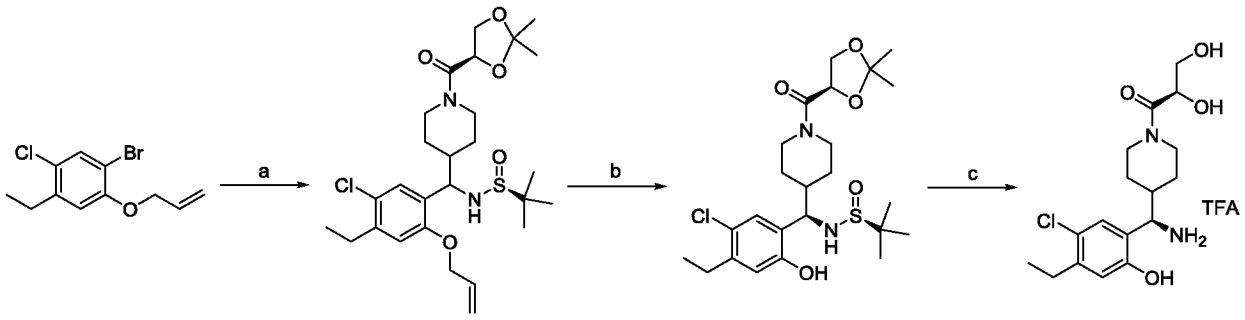
[1636] Стадия g:

[1637] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-3-фтор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, неочищенного) и $Pd(PPh_3)_4$ (20 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (6 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (0,13 г, 3,54 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-3-фтор-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,50 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2).

[1638] Стадия h:

[1639] В смесь *N*-[(4,5-дихлор-3-фтор-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, неочищенного) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 3 mL)) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 22% B в течение 7 мин; детектор: 220 нм; время удерживания: 6,48 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 290 ((2*R*)-1-[4-[амино(4,5-дихлор-3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (55,9 мг, 10 % в 6 стадий): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), эксперимент: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 4,72–4,41 (м, 2H), 4,32–4,03 (м, 2H), 3,77–3,56 (м, 2H), 3,08 (дт, *J* = 44,1, 12,7 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 44,2, 12,9 Гц, 1H), 2,38–2,35 (м, 1H), 2,02 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,50–1,16 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -77,014, -132,61.

Пример 230. Соединение 292 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-этил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 292

[1640] Стадия a:

[1641] В раствор 1-бром-5-хлор-4-этил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (промежуточное соединение 57, пример 57) (0,24 г, 0,87 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли *n*-BuLi (0,34 мл, 0,85 ммоль, 2,5 моль/л в гексане) при -78 °C в атмосфере азота. Раствор перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем раствор (*S*)-*N*-([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли в раствор. Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл), а затем разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 65%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-этил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (0,15 г, 48 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 1), эксперимент: 541, 543 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31–7,20 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,19–5,97 (м, 1H), 5,37–5,23 (м, 2H), 4,76–4,47 (м, 4H), 4,36–3,97 (м, 2H), 3,79–3,57 (м, 2H), 3,20–2,83 (м, 1H), 2,82–2,39 (м, 3H), 2,30–2,03 (м, 2H), 1,44–1,35 (м, 6H), 1,35–1,29 (м, 2H), 1,29–1,19 (м, 3H), 1,16–1,11 (м, 10H).

[1642] Стадия b:

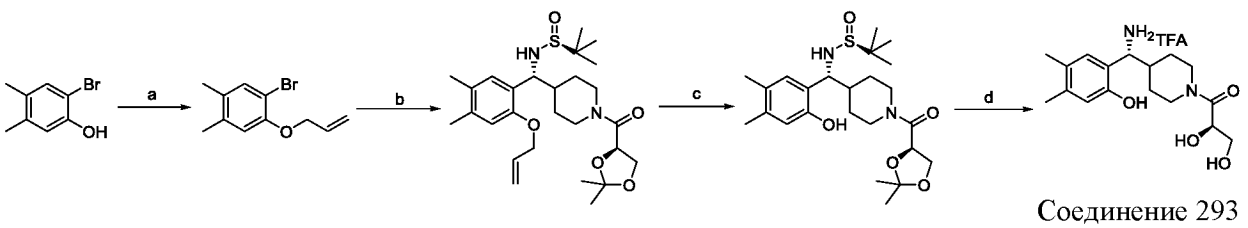
[1643] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-этил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,28 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (21 мг, 0,55 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-этил-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,15 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{37}ClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 501, 503 (3 : 1), эксперимент: 501, 503 (3 : 1).

[1644] Стадия c:

[1645] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-4-этил-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 1 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,34 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 292 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-4-этил-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) трифторуксусная кислота в виде почти белого твердого вещества (23 мг, 18 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{25}ClN_2O_4$ [M + H]$^+$: 357, 359 (3 : 1), эксперимент: 357, 359 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,66–4,47 (м, 2H), 4,29–4,04 (м, 2H), 3,69–3,55 (м, 2H), 3,16–3,01 (м, 1H), 2,79–2,54 (м, 3H), 2,48–2,26 (м, 1H), 2,08–1,91 (м, 1H), 1,41–1,18 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 231. Соединение 293 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидрокси-4,5-диметилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 293

[1646] Стадия a:

[1647] В раствор 2-бром-4,5-диметилфенола (2,00 г, 9,94 ммоль) в ДМФА (10 мл) в процессе перемешивания добавляли 3-бромпроп-1-ен (1,81 г, 14,92 ммоль) и K_2CO_3 (2,75 г, 19,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 40 °C в течение 16 ч и разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, с получением 1-бром-4,5-диметил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола в виде почти белого масла (1,29 г, 54 %): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,15–6,00 (м, 1H), 5,53–5,42 (м, 1H), 5,31–5,20 (м, 1H), 4,70–4,45 (м, 2H), 2,21 (д, *J* = 16,0 Гц, 6H).

[1648] Стадия b:

[1649] В раствор 1-бром-4,5-диметил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,10 г, 0,43 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,18 мл, 0,450 ммоль, 2,5 моль/л в смеси гексанов) при -78 °C в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем добавляли (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4) с получением (*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][4,5-диметил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (42 мг, 29 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{42}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 507, эксперимент: 507; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,00 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,21–6,06 (м, 1H), 5,44 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,29 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,85–4,78 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4,47–4,33 (м, 1H), 4,29–4,00 (м, 4H), 3,17–2,87 (м, 1H), 2,73–2,53 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,15–2,01 (м, 2H), 1,42–1,33 (м, 7H), 1,30–1,24 (м, 2H), 1,15–1,05 (м, 9H).

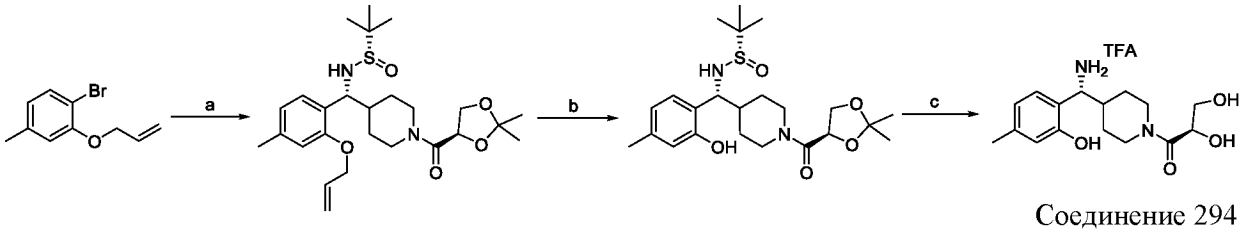
[1650] Стадия c:

[1651] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][4,5-диметил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (43 мг, 0,08 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (6 мг, 0,16 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили H2O (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](2-гидрокси-4,5-диметилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (43 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 467, эксперимент: 467.

[1652] Стадия d:

[1653] В раствор *N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](2-гидрокси-4,5-диметилфенил)метил]-2,2-диметилпропанамида (43 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (1 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 0,50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,03 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 293 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидрокси-4,5-диметилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (11 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 323, эксперимент: 323; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,94 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,72–4,41 (м, 2H), 4,31–3,98 (м, 2H), 3,78–3,57 (м, 2H), 3,15–2,97 (м, 1H), 2,66 (дт, *J* = 50,5, 13,3 Гц, 1H), 2,48–2,30 (м, 1H), 2,21 (д, *J* = 7,7 Гц, 6H), 2,10–1,88 (м, 1H), 1,45–1,09 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

Пример 232. Соединение 294 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 294

[1654] Стадия a:

[1655] В раствор 1-бром-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (промежуточное соединение 53, пример 53) (99 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *n*-BuLi (0,17 мл, 0,425 ммоль, 2,5 моль/л в n-гексанах) при -78 °C в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем в реакцию добавляли (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при -78 °C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (35 мг, 24 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{40}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 493, эксперимент: 493.

[1656] Стадия b:

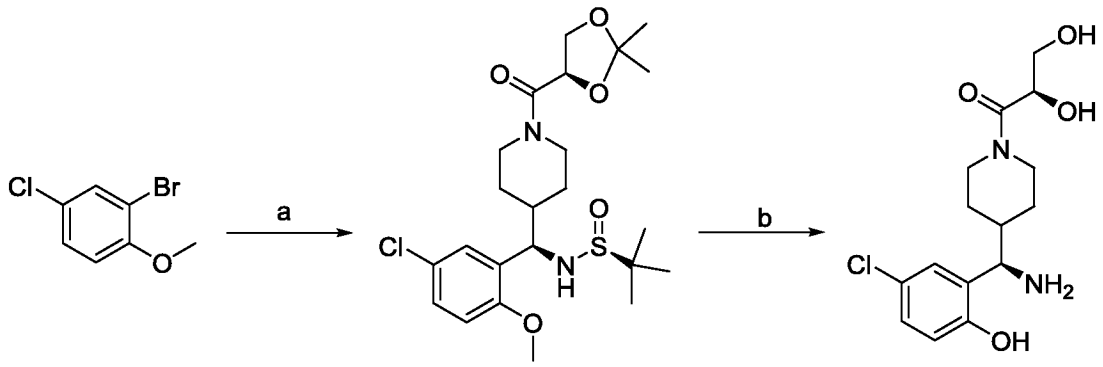
[1657] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил][4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,06 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,70 мг, 0,001 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (5 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-

ил](2-гидрокси-4-метилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (20 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{36}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 453, эксперимент: 453.

[1658] Стадия c:

[1659] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил](2-гидрокси-4-метилфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 2% B до 18% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,00 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 294 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде коричневого масла (4 мг, 15 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{24}N_2O_4$ для $[M + H]^+$: 309, эксперимент: 309; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,68–4,40 (м, 2H), 4,30–4,01 (м, 2H), 3,78–3,52 (м, 2H), 3,07 (дт, *J* = 50,3, 10,9 Гц, 1H), 2,66 (дт, *J* = 50,7, 12,8 Гц, 1H), 2,49–2,33 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,03 (т, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,53–0,99 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 233. Соединение 295 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 295

[1660] Стадия a:

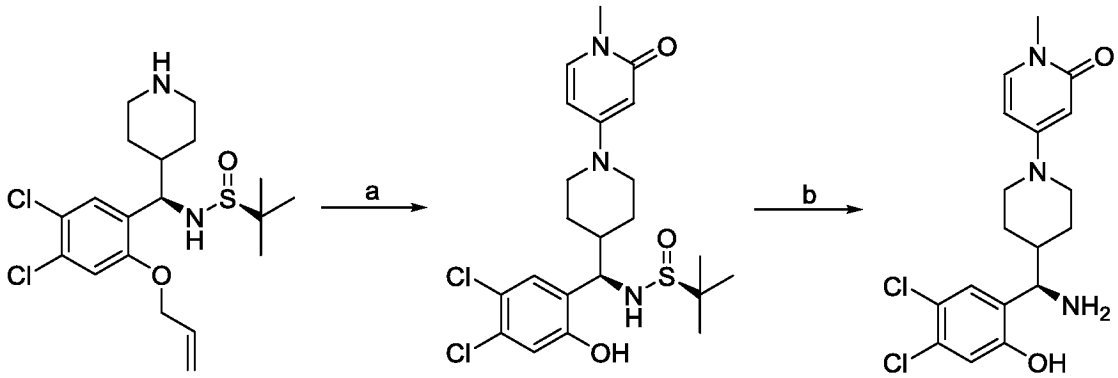
[1661] В раствор 2-бром-4-хлор-1-метоксибензол (96 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли *n*-BuLi (0,17 мл, 0,43 ммоль, 2,5 моль/л в смеси гексанов) при -78 °C в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем в реакцию добавляли (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/4) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (55 мг, 52 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{35}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 1), эксперимент: 487, 489 (3 : 1); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27–7,20 (м, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 6,89–6,80 (м, 1Н), 4,74–4,59 (м, 1Н), 4,60–4,40 (м, 2Н), 4,38–4,05 (м, 1Н), 3,97–3,69 (м, 4Н), 3,68–3,50 (м, 1Н), 3,15–2,46 (м, 2Н), 2,31–2,21 (м, 1Н), 2,04–1,94 (м, 1Н), 1,55–1,21 (м, 9Н), 1,21–1,11 (м, 9Н).

[1662] Стадия b:

[1663] (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (60 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли BBr_3 (93 мг, 0,37 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) температурой 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,43 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 295 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (11 мг, 28 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 1), эксперимент: 329, 331 (3 : 1); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33–7,18 (м, 2Н), 6,91 (д, *J* = 9,1 Гц, 1Н), 4,69–4,45 (м, 2Н), 4,29–4,05 (м, 2Н),

3,77–3,56 (м, 2H), 3,08 (дт, *J* = 45,2, 12,6 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 45,8, 13,0 Гц, 1H), 2,46–2,31 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 1H), 1,50–1,08 (м, 3H).

Пример 234. Соединение 297 (4-[4-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-1-метилпиридин-2-он)



Соединение 297

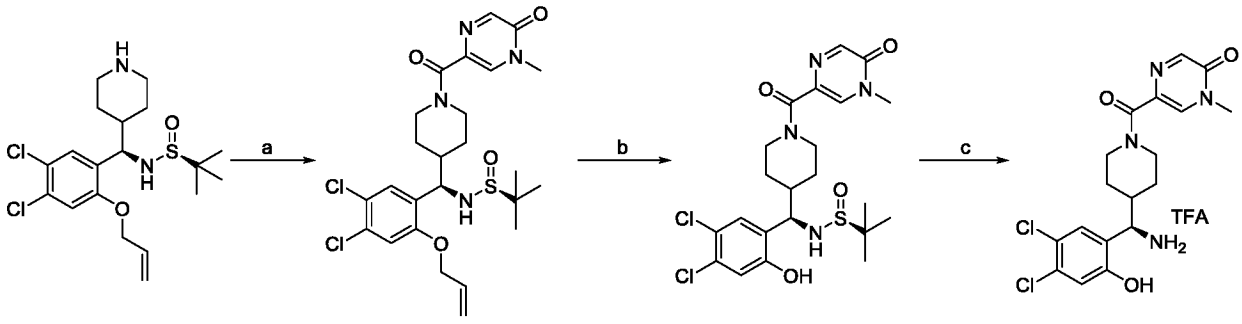
[1664] Стадия a:

[1665] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и 4-бром-1-метилпиридин-2-он (0,27 г, 1,43 ммоль) в толуоле (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $Pd(OAc)_2$ (11 мг, 0,05 ммоль), BINAP (30 мг, 0,05 ммоль) и *t*-BuONa (0,14 г, 1,43 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию дегазировали азотом три раза и перемешивали при 100 °C в течение 24 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1-метил-2-оксопиридин-4-ил) пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (70 мг, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 486, 488 (3 : 2), эксперимент: 486, 488 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39–7,30 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,24 (дд, *J* = 7,8, 2,8 Гц, 1H), 5,72 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,99 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,87 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,97–2,76 (м, 2H), 2,22 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 2,15–2,05 (м, 1H), 1,50–1,31 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1666] Стадия b:

[1667] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(1-метил-2-оксопиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (70 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 50% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,17 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 297 (4-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-1-метилпиридин-2-он) в виде почти белого твердого вещества (30 мг, 55 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 382, 384 (3 : 2), эксперимент: 382, 384 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,37 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,23 (дд, *J* = 7,8, 2,8 Гц, 1H), 5,72 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,03–3,95 (м, 1H), 3,95–3,83 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,97–2,76 (м, 2H), 2,11–1,96 (м, 2H), 1,53–1,42 (м, 1H), 1,42–1,23 (м, 2H).

Пример 235. Соединение 298 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиразин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 298

[1668] Стадия a:

[1669] В смесь 4-метил-5-оксопиразин-2-карбоновой кислоты (44 мг, 0,28 ммоль) и HATU (0,14 г, 0,36 ммоль) в ДМФА (2 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,24 ммоль) и Et_3N (85 мг, 0,84 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали

этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(4-метил-5-оксопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-серого твердого вещества (0,11 г, 80 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{32}Cl_2N_4O_4S$ for $[M + H]^+$: 555, 557 (3 : 2), эксперимент: 555, 557 (3 : 2).

[1670] Стадия b:

[1671] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(4-метил-5-оксопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,07 ммоль) в HOAc (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (66 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,1 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(4-метил-5-оксопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (80 мг, 80 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_4S$ for $[M + H]^+$: 515, 517, (3 : 2), эксперимент: 515, 517, (3 : 2).

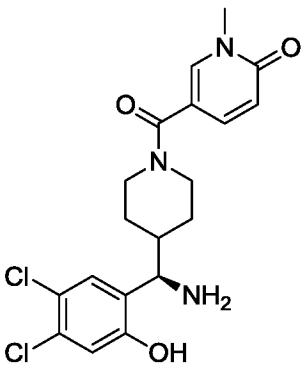
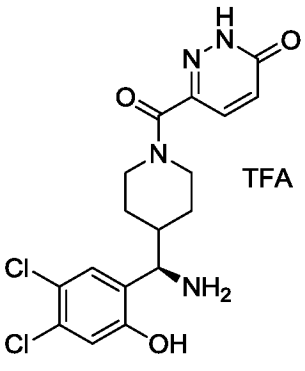
[1672] Стадия c:

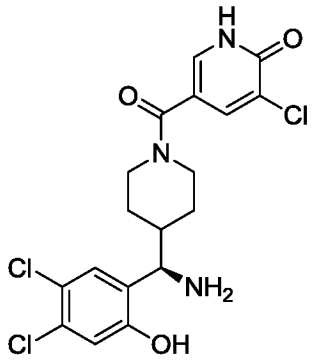
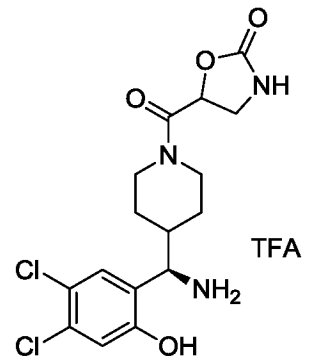
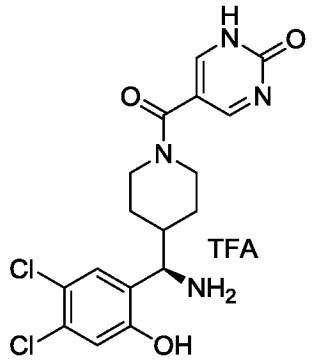
[1673] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(4-метил-5-оксопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 30% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 5,83 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 298 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиразин-2-он трифторуксусная кислота) в виде розового твердого вещества (22 мг): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_3$ for $[M + H]^+$: 411, 413, (3 : 2), эксперимент: 411, 413, (3 : 2); ^1H

ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,68–4,25 (м, 2H), 4,19 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,19–2,65 (м, 2H), 2,48–2,39 (м, 1H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,59–1,21 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,03.

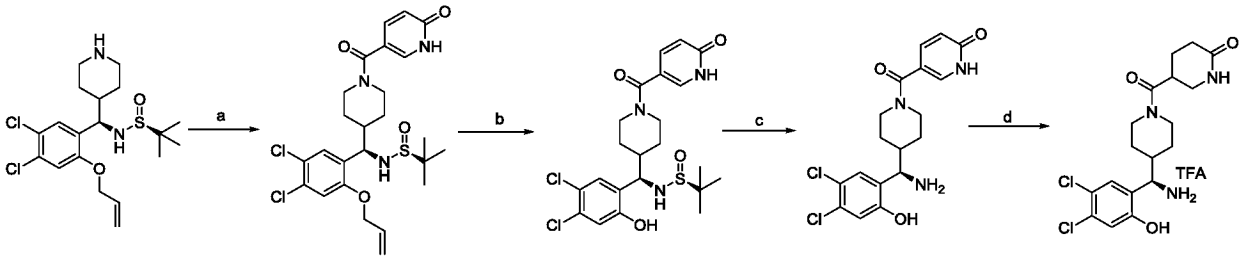
[1674] Соединения в Табл. 1g ниже получали аналогично представленному ниже описанию для соединения 298, начиная с (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующих кислот, которые получали согласно настоящему описанию, либо которые доступны из коммерческих источников.

Таблица 1g

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
232		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиридин-2-он	$[M + H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,56 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,47–4,06 (м, 2H), 3,94 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,08–2,85 (м, 2H), 2,12–1,95 (м, 2H), 1,54–1,43 (м, 1H), 1,40–1,20 (м, 2H).
253		6-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-2*H*-пиридазин-3-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,65 (дд, *J* = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12–7,00 (м, 2H), 4,66 (дд, *J* = 54,0, 13,7 Гц, 1H), 4,32–4,12 (м, 2H), 3,15–3,06 (м, 1H), 2,95–2,75 (м, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,13–1,93 (м, 1H), 1,49–1,31 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ -77,06.

Номер соединения	Структура	Химическое наименование	МС и ЯМР
255		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-хлор-1*H*-пиридин-2-он	$[M + H]^+$: 430, 432 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,05 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,53–4,05 (м, 2H), 3,36–3,09 (м, 2H), 2,40–2,17 (м, 2H), 1,85–1,47 (м, 3H).
261		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазолидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,84–4,78 (м, 1H), 4,71–4,43 (м, 2H), 4,43–4,26 (м, 1H), 4,21–4,07 (м, 1H), 3,98–3,72 (м, 1H), 3,09 (дт, J = 40,9, 13,1 Гц, 1H), 2,69 (дт, J = 45,0, 13,0 Гц, 1H), 2,51–2,29 (м, 1H), 2,03 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,54–1,02 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,16.
277		5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиримидин-2-он трифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,31–3,81 (м, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,51–2,29 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 1H), 1,52–1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -74,02.

Пример 236. Соединение 299 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он трифторуксусная кислота)



Соединение 299

[1675] Стадия a:

[1676] В раствор 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (109 мг, 0,79 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли ЭДКИ (0,20 г, 1,07 ммоль) и HOBt (0,15 g 1,07 ммоль) при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,76 ммоль) и Et_3N (0,14 г, 1,43 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (12 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (0,25 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 540, 542 (3 : 2), эксперимент: 540, 542 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (с, 1H), 7,57–7,48 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,59 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,11–5,96 (м, 1H), 5,48–5,34 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,48–4,07 (м, 2H), 2,98–2,68 (м, 2H), 2,21–1,97 (м, 2H), 1,53–1,39 (м, 2H), 1,37–1,25 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

[1677] Стадия b:

[1678] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, неочищенного) и $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (35 мг, 0,93 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили H_2O (3 мл) при комнатной

температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желто-коричневого твердого вещества (0,25 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 500, 502 (3 : 2), эксперимент: 500, 502 (3 : 2).

[1679] Стадия c:

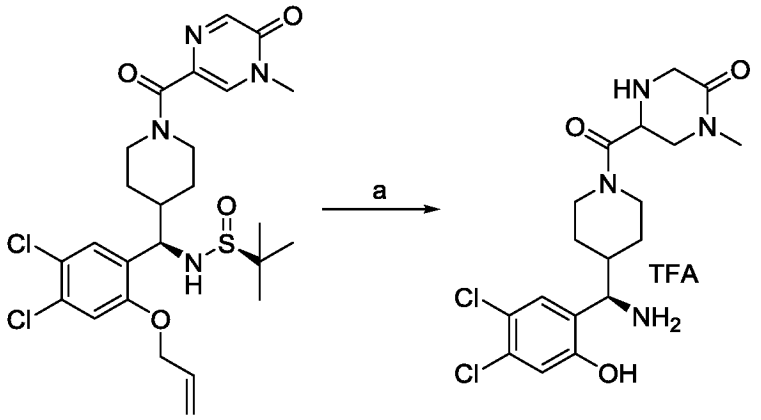
[1680] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, 0,50 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 45%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,5 % ТФК). Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-она в виде желтого твердого вещества (0,18 г, 90 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 396, 398 (3 : 2), эксперимент: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (д, *J* = 14,0 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,69–3,72 (м, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,55–2,36 (м, 1H), 2,14–1,95 (м, 1H), 1,64–1,21 (м, 3H).

[1681] Стадия d:

[1682] В смесь 5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1*H*-пиридин-2-она (0,18 г, 0,45 ммоль) в MeOH (20 мл) и HCl (12 *N*, 2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли PtO_2 (90 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм.). Полученную смесь фильтровали, и фильтрационный осадок промывали с помощью MeOH (2 x 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 8% B до 27% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,02 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 299 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]пиперидин-2-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (40 мг, 17 %): ЖХ-МС

(ИЭР), расчет для $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), эксперимент: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59 (дд, *J* = 54,2, 13,5 Гц, 1H), 4,24–4,01 (м, 2H), 3,72–3,37 (м, 2H), 3,26–3,00 (м, 2H), 2,63 (дт, *J* = 44,4, 13,2 Гц, 1H), 2,50–2,29 (м, 3H), 2,14–1,82 (м, 3H), 1,51–1,04 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,12.

Пример 237. Соединение 300 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиперазин-2-он трифторуксусная кислота)



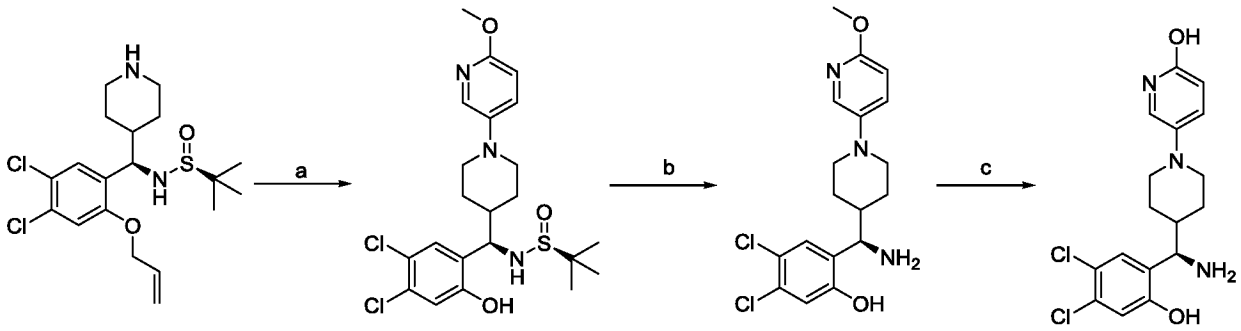
Соединение 300

[1683] Стадия a:

[1684] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-(4-метил-5-оксопиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (пример 235, стадия a) (0,11 г, 0,20 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (15 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl при комнатной температуре. Через 5 мин в смесь добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 1,5 мл) при комнатной температуре. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 5,89 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 300 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1-метилпиперазин-2-он трифторуксусная

кислота) в виде почти белого твердого вещества (21 мг, 21 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ for $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), эксперимент: 415, 417 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,73–4,37 (м, 1H), 4,35–4,00 (м, 2H), 3,96–3,81 (д, *J* = 18,8 Гц, 2H), 3,81–3,46 (м, 2H), 3,16 (с, 2H), 3,06–2,99 (м, 3H), 2,93–2,60 (м, 1H), 2,52–2,35 (м, 1H), 2,18–2,02 (м, 1H), 1,54–1,41 (м, 1H), 1,40–1,07 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,08.

Пример 238. Соединение 302 ((*R*)-5-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ол)



Соединение 302

[1685] Стадия a:

[1686] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,72 ммоль), BINAP (45 мг, 0,072 ммоль) и *t*-BuONa (0,14 г, 1,43 ммоль) в толуоле (5 мл) в процессе перемешивания добавляли аддукт $Pd_2(dba)_3$ $CHCl_3$ (74 мг, 0,072 ммоль) и 5-бром-2-метоксипиридин (0,20 г, 1,5 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота три раза и перемешивали в течение 12 ч при 120 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (80 мг, 32 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 486, 488 (3 : 2), эксперимент: 486, 488 (3 : 2).

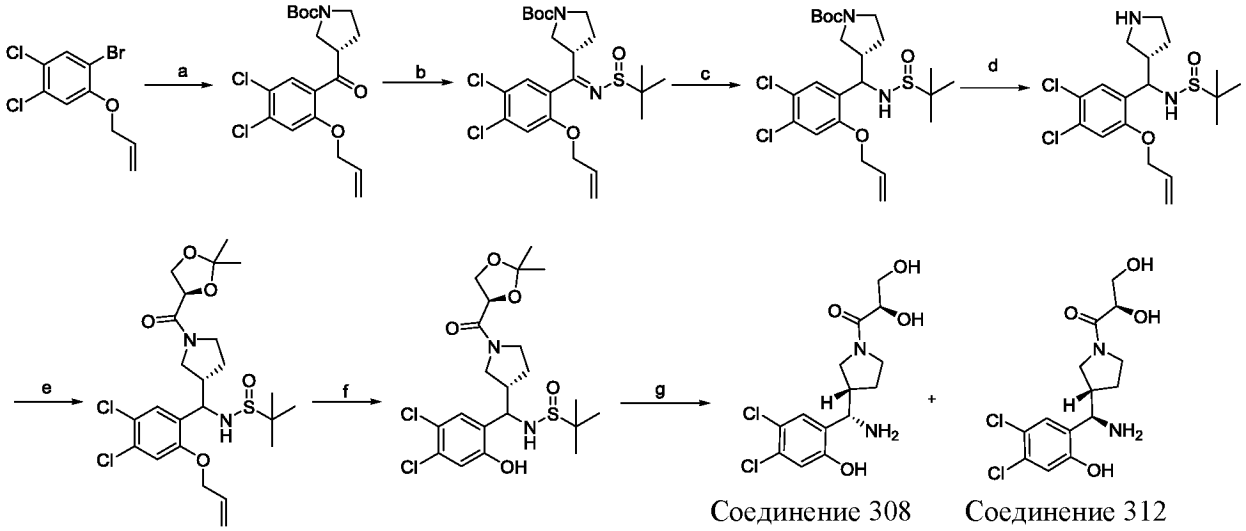
[1687] Стадия b:

[1688] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (20 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (*R*)-2-(амино(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-4,5-дихлорфенола. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 382, 384 (3 : 2), эксперимент: 382, 384 (3 : 2).

[1689] Стадия c:

[1690] Раствор 2-[(*R*)-амино[1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенола (неочищенного) в HBr (60 % в HOAc, 1 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь доводили до pH 9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 7% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 7,85 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 302 ((*R*)-5-(4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ол) в виде желтого масла (1,3 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 368, 370 (3 : 2), эксперимент: 368, 370 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (дд, *J* = 9,7, 3,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,24 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,52 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,31 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 2,70–2,60 (м, 1H), 2,58–2,46 (м, 1H), 2,28–2,17 (м, 1H), 2,13–1,99 (м, 1H), 1,69–1,54 (м, 1H), 1,49–1,38 (м, 2H).

Пример 239. Соединение 308 ((2R)-1-[(3S)-3-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он изомер 1); соединение 312 ((2R)-1-[(3S)-3-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он изомер 2)



[1691] Стадия a:

[1692] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (2,73 г, 9,68 ммоль) в ТГФ (20 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (9 мл, 11,61 ммоль, 1,3 моль/л в ТГФ) при -10 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -10 °C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь по капле добавляли *трет*-бутил (3*S*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,94 ммоль) в ТГФ (1 мл) в течение 5 мин при -10 °C. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при -10 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1) с получением *трет*-бутил (3*S*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,25 г, 32 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 422, 424 (3 : 2), эксперимент: 422, 424 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,13–6,00 (м, 1H), 5,55–5,24 (м, 2H), 4,69–4,56 (м, 2H), 4,03–3,90 (м, 1H), 3,71–3,54 (м, 2H), 3,54–3,32 (м, 2H), 2,26–2,01 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

[1693] Стадия b:

[1694] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,63 ммоль) и *трет*-бутансульфинамид (0,23 г, 1,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,85 г, 3,75 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали этилацетатом (3 x 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил (3*S*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,30 г, 76 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,06–5,91 (м, 1H), 5,45–5,28 (м, 2H), 4,63–4,52 (м, 2H), 3,77–3,64 (м, 3H), 3,59–3,46 (м, 1H), 3,40–3,29 (м, 1H), 2,29–1,92 (м, 2H), 1,50–1,45 (м, 9H), 1,24 (с, 9H).

[1695] Стадия с:

[1696] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,60 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (68 мг, 1,79 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3*S*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 2), эксперимент: 505, 507 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,10–5,96 (м, 1H), 5,40 (дд, J = 26,3, 13,9 Гц, 2H), 4,65–4,51 (м, 2H), 3,77–3,65 (м, 3H), 3,55–3,42 (м, 1H), 3,37–3,15 (м, 2H), 3,04–2,58 (м, 1H), 1,88–1,71 (м, 1H), 1,51–1,44 (м, 9H), 1,17 (д, J = 8,2 Гц, 9H).

[1697] Стадия d:

[1698] В раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,60 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]((3*S*)-пирролидин-3-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), эксперимент: 405, 407 (3 : 2).

[1699] Стадия e:

[1700] В смесь (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,32 г, 2,22 ммоль) и HATU (1,13 г, 2,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]((3*S*)-пирролидин-3-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,74 ммоль) и Et_3N (0,22 г, 2,22 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 57%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде почти белого твердого вещества (0,20 г, 60 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28–7,23 (м, 1H), 7,02–6,96 (м, 1H), 6,13–5,98 (м, 1H), 5,51–5,33 (м, 2H), 4,83–4,43 (м, 4H), 4,40–4,26 (м, 1H), 4,26–4,09 (м, 1H), 3,92–3,57 (м, 2H), 3,48–3,24 (м, 1H), 3,10–2,56 (м, 2H), 2,48–2,13 (м, 1H), 1,95–1,67 (м, 1H), 1,47–1,39 (м, 6H), 1,17–1,14 (м, 9H).

[1701] Стадия f:

[1702] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (28 мг, 0,75 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), эксперимент: 493, 495 (3 : 2).

[1703] Стадия g:

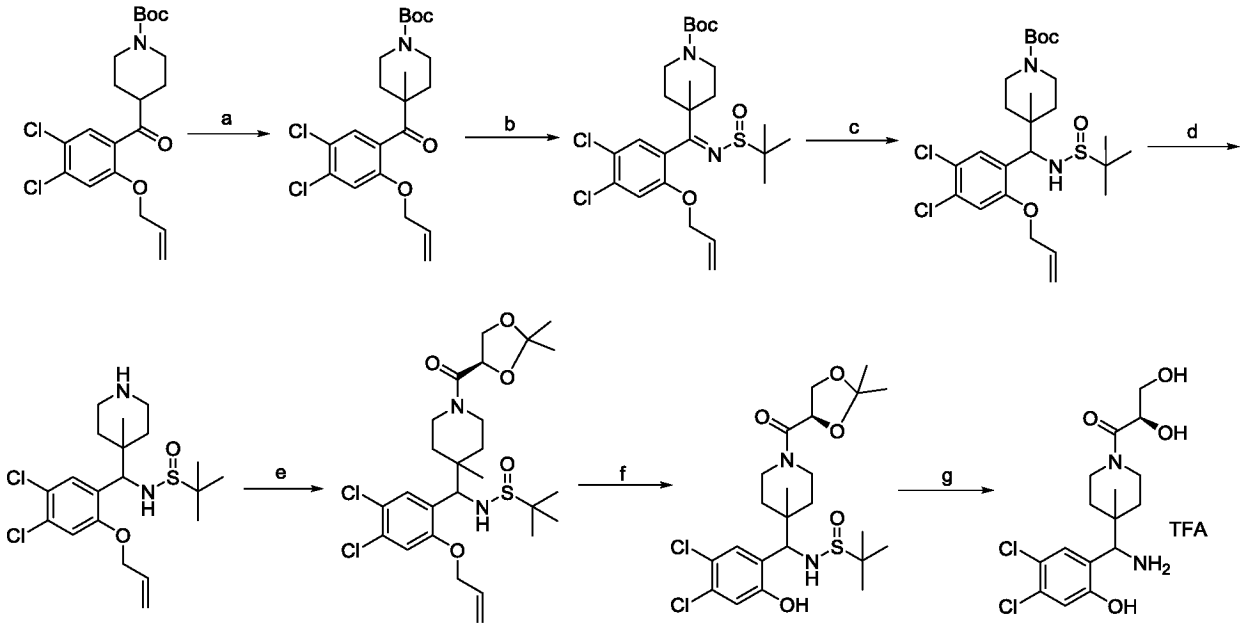
[1704] В смесь *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм, н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 20% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 6,05 мин, RT_2: 8,92 мин.

[1705] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 6,05 мин при пониженном давлении с получением соединения 308 ((2*R*)-1-[(3*S*)-3-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (17,5 мг, 13 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), эксперимент: 349, 351 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,28 (дт, *J* = 48,6, 5,8 Гц, 1H), 4,08–3,78 (м, 2H), 3,78–3,53 (м, 3H), 3,50–3,35 (м, 1H), 3,28–3,00 (м, 1H), 2,82–2,58 (м, 1H), 2,38–2,17 (м, 1H), 1,97–1,67 (м, 1H).

[1706] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 8,92 мин при пониженном давлении с получением соединения 312 ((2*R*)-1-[(3*S*)-3-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (34,1 мг, 26 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), эксперимент: 349, 351 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (дт, *J* = 29,3, 5,8

Гц, 1H), 4,06–3,90 (м, 2H), 3,91–3,60 (м, 3H), 3,61–3,41 (м, 1H), 3,30–3,23 (м, 1H), 2,81–2,58 (м, 1H), 1,81–1,50 (м, 2H).

Пример 240. Соединение 309 ((*2R*)-1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 309

[1707] Стадия a:

[1708] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли LiHMDS (2,41 мл, 2,41 ммоль, 1 моль/л в ТГФ) при -60 °C в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при -60 °C в течение 0,5 ч. Затем в раствор добавляли MeI (0,51 г, 3,62 ммоль). Реакцию перемешивали при -60 °C до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,28 г, 54%). ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), эксперимент: 428, 430 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,14 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,07–5,91 (м, 1H),

5,43–5,30 (м, 2H), 4,54 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,62–3,42 (м, 2H), 3,42–3,31 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 2H), 1,62–1,54 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,30 (с, 3H).

[1709] Стадия b:

[1710] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,65 ммоль) и *трет*-бутансульфинамид (0,24 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,49 г, 6,54 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, а фильтрат разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,44 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), эксперимент: 531, 533 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27–7,20 (м, 2H), 6,11–5,97 (м, 1H), 5,49–5,39 (м, 1H), 5,35–5,28 (м, 1H), 4,65–4,57 (м, 2H), 3,88–3,56 (м, 2H), 3,38–3,33 (м, 1H), 3,31–3,21 (м, 1H), 2,02–1,84 (м, 2H), 1,78–1,58 (м, 2H), 1,46 (д, *J* = 1,8 Гц, 9H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).

[1711] Стадия c:

[1712] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,44 г, 0,83 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (2 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (0,13 г, 3,31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,33 г, 75 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,16–6,05 (м, 1H), 5,46 (д, *J* = 17,1 Гц, 1H),

5,34 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 4,70–4,56 (м, 2H), 3,92–3,75 (м, 3H), 3,13–2,93 (м, 4H), 1,66–1,60 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1713] Стадия d:

[1714] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,33 г, 0,62 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) при 0 °C. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](4-метилпиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (400 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,18–6,04 (м, 1H), 5,51–5,30 (м, 2H), 4,68–4,57 (м, 3H), 3,31–3,23 (м, 2H), 3,22–3,02 (м, 2H), 1,94–1,69 (м, 4H), 1,23 (с, 3H), 1,14 (с, 9H).

[1715] Стадия e:

[1716] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,38 ммоль) и HATU (0,53 г, 1,38 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](4-метилпиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,40 г, 0,92 ммоль) и Et_3N (0,28 г, 2,77 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 50%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-4-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (0,13 г, 37 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), эксперимент: 561, 563 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,20–6,02 (м, 1H), 5,52–5,38 (м, 1H), 5,38–5,28 (м, 1H), 4,71–4,58 (м, 2H), 4,35–4,16 (м, 4H), 4,04–3,82 (м, 1H), 3,77–3,54 (м, 1H), 3,24–2,85 (м, 2H), 1,88–1,51 (м, 4H), 1,42–1,34 (м, 6H), 1,27 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,16 (д, *J* = 14,9 Гц, 9H).

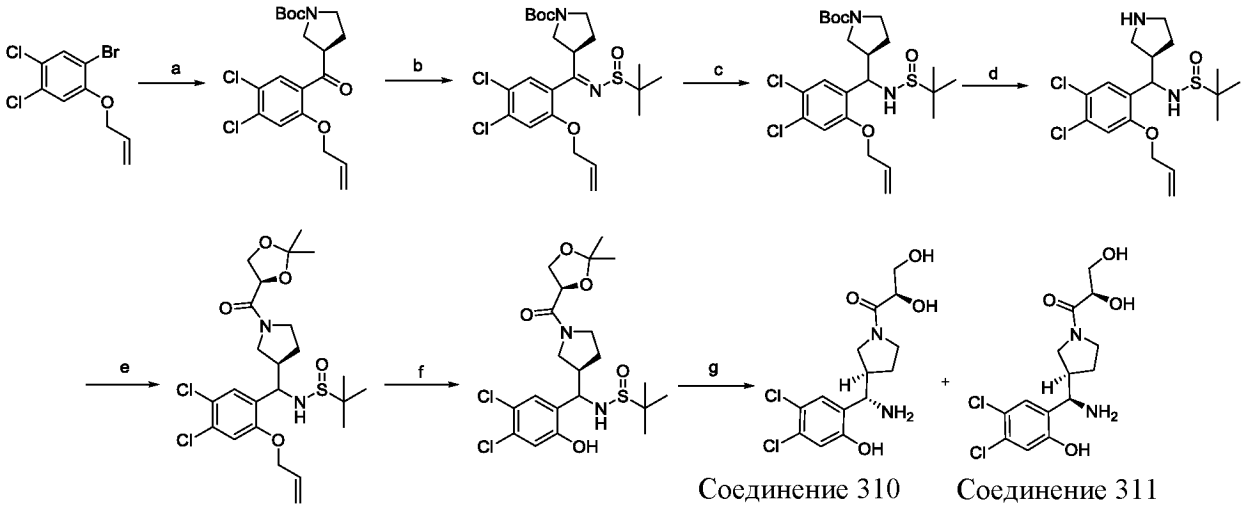
[1717] Стадия f:

[1718] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-4-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,13 г, 0,23 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-4-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), эксперимент: 521, 523 (3 : 2).

[1719] Стадия g:

[1720] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-4-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и HCl (1 *N*, 20 мл). Органический слой промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 20 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 10% B до 25% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,58 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 309 ((*2R*)-1-[4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (63 мг, 56 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,63–4,26 (м, 3H), 4,09–3,93 (м, 1H), 3,78–3,60 (м, 2H), 3,30–3,20 (м, 1H), 3,12–2,85 (м, 1H), 1,78–1,54 (м, 3H), 1,41–1,28 (м, 1H), 1,21 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,15.

Пример 241. Соединение 310 (**(2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он);** соединение 311 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



[1721] Стадия a:

[1722] В смесь 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (5,46 г, 19,36 ммоль) в ТГФ (30 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl·LiCl (18 мл, 23,23 ммоль, 1,3 моль/л в ТГФ) при -10 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -10 °C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь по капле добавляли раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[метокси(метил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,87 ммоль) в ТГФ (1 мл) в течение 5 мин при -10 °C. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при -10 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1) с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,45 г, 23 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 422, 424 (3 : 2), эксперимент: 422, 424 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,14–5,95 (м, 1H), 5,53–5,33 (м, 2H), 4,64 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,03–3,91 (м, 1H), 3,68–3,54 (м, 2H), 3,51–3,35 (м, 2H), 2,21–2,04 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

[1723] Стадия b:

[1724] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,63 ммоль) и *трет*-бутансульфинамида (0,23 г, 1,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,85 г, 3,75 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали этилацетатом (3 x 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,30 г, 67 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,08–5,94 (м, 1H), 5,48–5,28 (м, 2H), 4,62–4,52 (м, 2H), 3,76–3,61 (м, 3H), 3,60–3,46 (м, 1H), 3,41–3,29 (м, 1H), 2,34–1,94 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,24 (с, 9H).

[1725] Стадия с:

[1726] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,60 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (68 мг, 1,79 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 2), эксперимент: 505, 507 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,10–5,95 (м, 1H), 5,48–5,30 (м, 2H), 4,66–4,48 (м, 2H), 3,77–3,41 (м, 4H), 3,38–3,13 (м, 2H), 2,73–2,58 (м, 1H), 1,90–1,65 (м, 1H), 1,50–1,43 (м, 9H), 1,25 (с, 9H).

[1727] Стадия d:

[1728] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,60 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]((3*R*)-пирролидин-3-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), эксперимент: 405, 407 (3 : 2).

[1729] Стадия e:

[1730] В смесь (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,32 г, 2,22 ммоль) и HATU (1,13 г, 2,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]((3*R*)-пирролидин-3-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,74 ммоль) и Et_3N (0,22 г, 2,22 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 57%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде почти белого твердого вещества (0,20 г, 60 % в четыре стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27–7,21 (м, 1H), 7,03–6,95 (м, 1H), 6,14–5,97 (м, 1H), 5,50–5,31 (м, 2H), 4,81–4,67 (м, 1H), 4,67–4,50 (м, 3H), 4,45–4,20 (м, 1H), 4,20–4,09 (м, 1H), 4,05–3,74 (м, 1H), 3,71–3,55 (м, 1H), 3,52–3,28 (м, 1H), 2,86–2,58 (м, 1H), 2,27–1,96 (м, 2H), 1,92–1,59 (м, 1H), 1,53–1,28 (м, 6H), 1,20–1,12 (м, 9H).

[1731] Стадия f:

[1732] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе

перемешивания добавляли $NaBH_4$ (43 мг, 1,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), эксперимент: 493, 495 (3 : 2).

[1733] Стадия g:

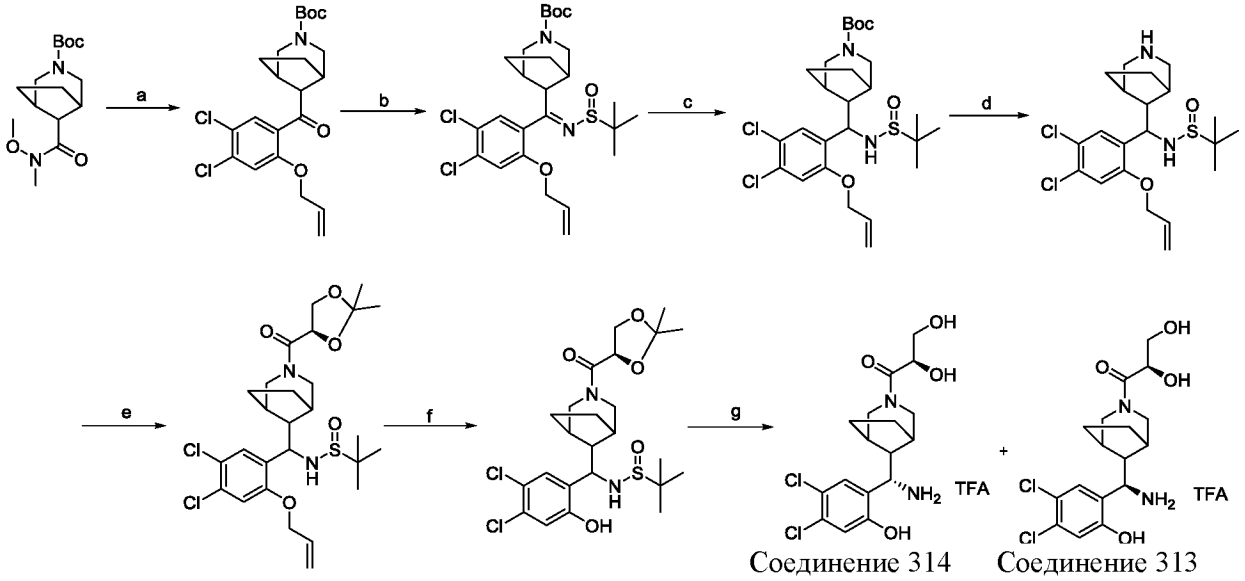
[1734] В смесь *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пирролидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 15% B до 40% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 6,50 мин; RT_2: 6,70 мин.

[1735] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 6,50 мин при пониженном давлении с получением соединения 310 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (15,6 мг, 11 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), эксперимент: 349, 351 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,30 (дт, *J* = 51,2, 5,4 Гц, 1H), 4,07–3,84 (м, 2H), 3,78–3,41 (м, 4H), 3,31–3,01 (м, 1H), 2,82–2,63 (м, 1H), 2,38–2,15 (м, 1H), 1,97–1,66 (м, 1H).

[1736] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 6,70 мин при пониженном давлении с получением соединения 311 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пирролидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (31,3 мг, 22 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), эксперимент: 349, 351 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,40 (дт, *J* = 24,9, 5,5

Гц, 1H), 4,08–3,89 (м, 2H), 3,85–3,36 (м, 4H), 3,30–3,22 (м, 1H), 2,81–2,58 (м, 1H), 1,80–1,52 (м, 2H).

Пример 242. Соединение 313 ((2R)-1-[8-[(R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота);
соединение 314 ((2R)-1-[8-[(S)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 314 Соединение 313

[1737] Стадия a:

[1738] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (0,61 г, 2,16 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (1,44 мл, 2,88 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота в полученный раствор по капле добавляли раствор *трет*-бутил 8-[метокси(метил)карбамоил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата (промежуточное соединение 22, пример 22) (0,43 г, 1,44 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) при 0 °C и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (6/1) с получением *трет*-бутил 8-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,30 г, 45 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 462, 464 (3 : 2), эксперимент: 462, 464 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 6,14–5,96 (м, 1H), 5,44 (дт, *J* = 25,1, 8,5 Гц, 2H), 4,63 (дд, *J* = 18,1, 5,5 Гц, 2H), 4,07–3,79 (м, 1H), 3,79–3,48 (м, 1H), 3,27–2,84 (м, 2H), 2,58–2,37 (м, 2H), 1,86–1,72 (м, 1H), 1,72–1,50 (м, 4H), 1,47 (д, *J* = 9,5 Гц, 9H).

[1739] Стадия b:

[1740] В раствор *трет*-бутил 8-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата (0,30 г, 0,65 ммоль) и *трет*-бутансульфинамида (0,24 г, 1,95 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,48 г, 6,50 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, и фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 8-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата в виде желтого масла (0,43 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 543, 545 (3 : 2), эксперимент: 543, 545 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,09–5,90 (м, 1H), 5,36 (дд, *J* = 35,9, 13,9 Гц, 2H), 4,73–4,49 (м, 2H), 4,04–3,54 (м, 5H), 2,99–2,65 (м, 2H), 2,60–2,13 (м, 1H), 2,00–1,57 (м, 3H), 1,47 (д, *J* = 3,8 Гц, 9H), 1,24 (с, 9H).

[1741] Стадия c:

[1742] В раствор *трет*-бутил 8-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата (0,43 г, 0,79 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (0,24 г, 6,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл), а затем разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 8-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,34 г, 96 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2),

эксперимент: 545, 547 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,58–7,44 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,15–5,98 (м, 1H), 5,57–5,26 (м, 2H), 4,70–4,49 (м, 2H), 3,99–3,88 (м, 1H), 3,80–3,66 (м, 1H), 3,54–3,35 (м, 1H), 3,03–2,82 (м, 1H), 2,82–2,42 (м, 2H), 2,02–1,68 (м, 3H), 1,66–1,51 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,23 (с, 9H).

[1743] Стадия d:

[1744] В раствор *трет*-бутил 8-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-карбоксилата (0,34 г, 0,62 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и нейтрализовали до получения pH 7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде почти белого твердого вещества (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 445, 447, (3 : 2), эксперимент: 445, 447, (3 : 2).

[1745] Стадия e:

[1746] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,15 г, 1,01 ммоль) и HATU (0,38 г, 1,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,67 ммоль) и Et_3N (0,20 г, 2,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 56%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([3-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (0,20 г, 56 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{27}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), эксперимент: 573, 575 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,65–7,47 (м, 1H), 7,22–7,16 (м, 1H), 6,25–6,00 (м, 1H), 5,40 (дд, *J* = 43,9, 14,0 Гц, 2H), 4,76–4,41 (м, 2H), 4,44–4,17 (м, 2H),

4,17–4,07 (м, 1H), 4,02–3,88 (м, 1H), 3,86–3,50 (м, 2H), 3,21–2,77 (м, 1H), 2,75–2,64 (м, 1H), 2,64–2,53 (м, 1H), 2,32–2,09 (м, 1H), 2,01–1,82 (м, 2H), 1,73–1,59 (м, 3H) 1,45–1,30 (м, 6H), 1,12 (с, 9H).

[1747] Стадия f:

[1748] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([3-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,35 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (40 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (26 мг, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([3-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,20 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2).

[1749] Стадия g:

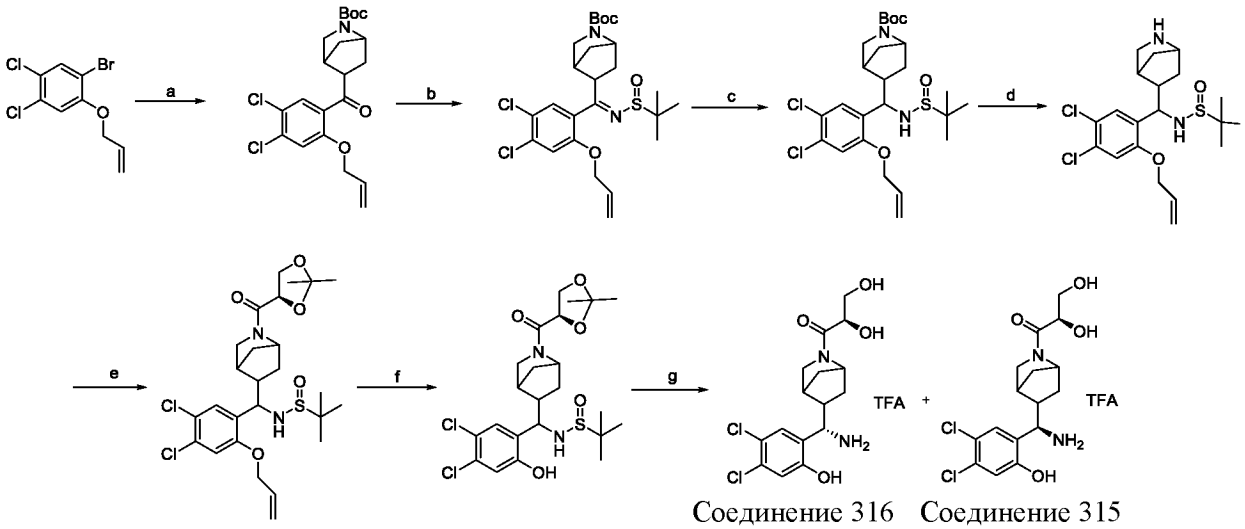
[1750] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([3-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-8-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и HCl (1 *N*, 20 мл). Органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 20 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 25% B в течение 8 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 8,65 мин, RT_2: 9,32 мин.

[1751] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 8,65 мин при пониженном давлении с получением соединения 313 ((*2R*)-1-[8-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (57,7 мг, 33 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 :2), эксперимент: 389, 391 (3:2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,48 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,58–4,24

(м, 1H), 4,24–4,01 (м, 2H), 3,93–3,55 (м, 3H), 3,30–3,05 (м, 1H), 2,78–2,72 (м, 1H), 2,63–2,39 (м, 2H), 2,03–1,93 (м, 1H), 1,93–1,82 (м, 1H), 1,80–1,43 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,19.

[1752] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 9,32 мин при пониженном давлении с получением соединения 314 ((*2R*)-1-[8-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (13,3 мг, 10 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 389, 391 (3 :2), эксперимент: 389, 391 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,59 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,64–4,44 (м, 1H), 4,27–3,95 (м, 1H), 3,95–3,59 (м, 3H), 3,54–3,48 (м, 1H), 3,26–3,01 (м, 1H), 2,62–2,49 (м, 1H), 2,49–2,36 (м, 1H), 1,99–1,83 (м, 1H), 1,83–1,75 (м, 2H), 1,75–1,47 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 243. Соединение 315 ((2*R*)-1-(5-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота);
соединение 316 ((2*R*)-1-(5-((*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 316 Соединение 315

[1753] Стадия a:

[1754] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (0,97 г, 3,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (1,71 мл, 3,42 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли раствор *трет*-бутил 5-[метокси(метил)карбамоил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилат (0,65 г, 2,29 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной

температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при 0 °C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (4/1) с получением *трет*-бутил 5-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата в виде желтого масла (0,15 г, 20 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 411, 413 (3 : 2), эксперимент: 411, 413 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,12–6,00 (м, 1H), 5,48–5,39 (м, 2H), 4,65 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 4,28–4,23 (м, 1H), 3,51 (дд, *J* = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 3,30 (дд, *J* = 9,8, 3,5 Гц, 1H), 3,12 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 2,80–2,75 (м, 1H), 2,09–2,02 (м, 1H), 1,95–1,87 (м, 1H), 1,66–1,55 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

[1755] Стадия b:

[1756] В раствор *трет*-бутил 5-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата (0,15 г, 0,35 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (85 мг, 0,70 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0,80 г, 3,52 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (5 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 5-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата в виде желтого масла (0,22 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ for $[M + H]^+$: 529, 531 (3 : 2), эксперимент: 529, 531 (3 : 2);

[1757] Стадия c:

[1758] В раствор *трет*-бутил 5-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата (0,22 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (31 мг, 0,83 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20

мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 5-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата в виде желтого масла (0,18 г, 90 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ for $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), эксперимент: 531, 533 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,50 (д, *J* = 18,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 12,9, 2,8 Гц, 1H), 6,22–6,01 (м, 1H), 5,55–5,39 (м, 1H), 5,39–5,26 (м, 1H), 4,71–4,56 (м, 3H), 4,56–4,44 (м, 1H), 4,38–4,18 (м, 1H), 4,17–4,04 (м, 1H), 3,18–2,98 (м, 1H), 2,92–2,74 (м, 1H), 2,36–2,05 (м, 2H), 1,81–1,55 (м, 2H), 1,52–1,41 (м, 9H), 1,25–1,18 (м, 9H).

[1759] Стадия d:

[1760] Раствор *трет*-бутил 5-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-карбоксилата (0,18 г, 0,34 ммоль) в ТФК (1 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и нейтрализовали до получения pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,28 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ for $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), эксперимент: 431, 433 (3 : 2).

[1761] Стадия e:

[1762] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,97 ммоль) и HATU (0,37 г, 0,97 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли *N*-[2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,28 г, 0,65 ммоль) и Et_3N (0,13 г, 1,30 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил])метил]-2-метилпропан-2-

сульфинамида в виде желтого масла (0,12 г, 63 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ for $[M + H]^+$: 559, 561(3 : 2), эксперимент: 559, 561 (3 : 2).

[1763] Стадия f:

[1764] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,21 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,43 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (0,10 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ for $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2).

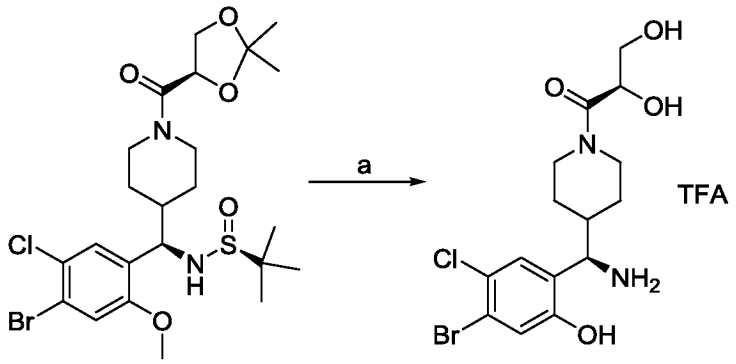
[1765] Стадия g:

[1766] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-5-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г) в водном растворе HCl (4 *N*, 1 мл) и диоксане (1 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 7,03 мин; RT_2: 10,12 мин.

[1767] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 7,03 мин при пониженном давлении с получением соединения 315 ((2*R*)-1-[5-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде светло-розового твердого вещества (7,2 мг, 7 % на протяжении двух стадий): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ for $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), эксперимент: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 (с, 1H), 7,07 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,65–4,47 (м, 1H), 4,36–4,11 (м, 2H), 3,75–3,57 (м, 2H), 3,55–3,45 (м, 1H), 3,27–3,11 (м, 1H), 2,85–2,72 (м, 1H), 2,66–2,51 (м, 1H), 1,86–1,56 (м, 3H), 1,40–1,16 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

[1768] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 10,12 мин при пониженном давлении с получением соединения 316 ((2*R*)-1-[5-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-азабицикло[*2,2,1*]гептан-2-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде пурпурного твердого вещества (8,3 мг, 7 % на протяжении двух стадий): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ for $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), эксперимент: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,79–4,60 (м, 1H), 4,40–4,13 (м, 2H), 3,81–3,59 (м, 2H), 3,56–3,45 (м, 1H), 3,04 (дд, *J* = 27,2, 11,2 Гц, 1H), 2,52–2,39 (м, 1H), 2,24–2,05 (м, 2H), 1,85–1,55 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,11.

Пример 244. Соединение 317 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 317

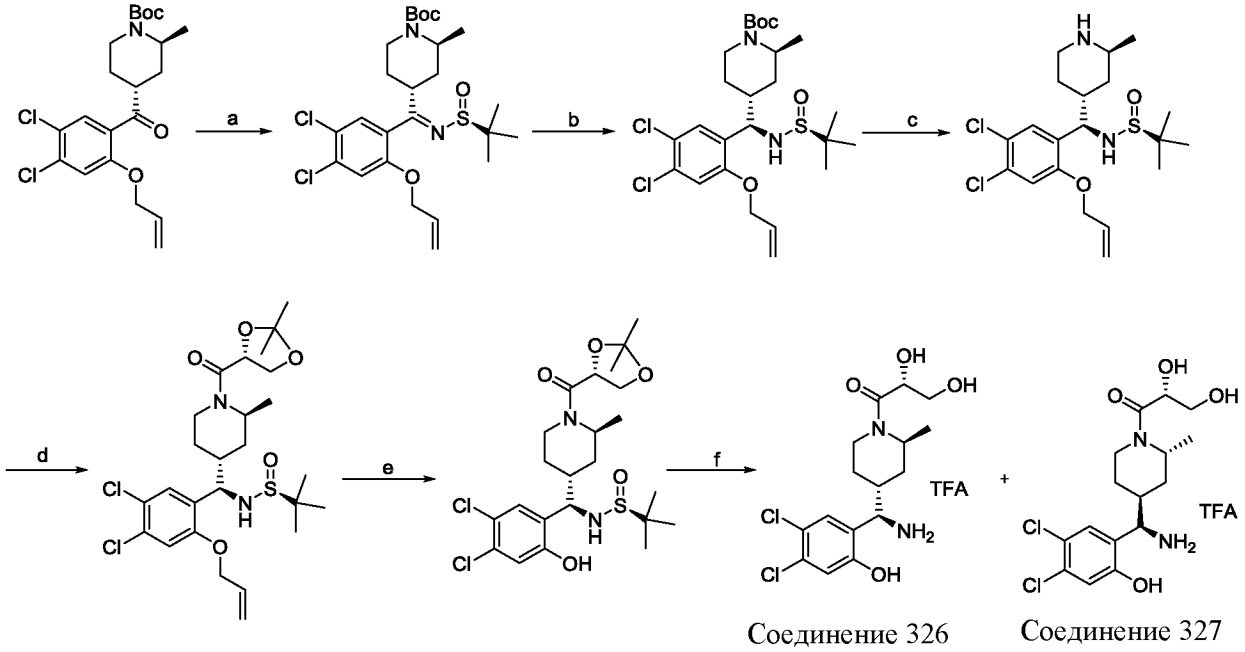
[1769] Стадия a:

[1770] В смесь *N*-[(*R*)-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 23, пример 23) (40 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли BBr_3 (0,3 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C. Полученную смесь гасили водой (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 7 мин; детектор: 220 нм; время удерживания: 6,10 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 317 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная

кислота) в виде светло-желтого твердого вещества) (3,9 мг, 10 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}BrClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 407, 409 (2 : 3), эксперимент: 407, 409 (2 : 3); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,58 (дд, *J* = 53,9, 13,6 Гц, 2H), 4,33–4,02 (м, 2H), 3,67 (д, *J* = 22,6 Гц, 2H), 3,09 (дт, *J* = 42,2, 12,2 Гц, 1H), 2,67 (дт, *J* = 42,3, 12,9 Гц, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,01 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 1,46–1,12 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,87.

Пример 245. Соединение 326 ((2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота);

соединение 327 ((2*R*)-1-[(2*R*,4*S*)-4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 326 Соединение 327

[1771] Стадия a:

[1772] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 43b, пример 43), содержащий два транс-изомера (0,30 г, 0,70 ммоль), и *трет*-бутансульфинамида (0,13 г, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,60 г, 7,00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученную смесь фильтровали через целит, затем фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1) с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, содержащего два транс-изомера, в виде желтого твердого вещества (0,30 г, 73 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 551, 552 (3 : 2), эксперимент: 551, 553 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,10–5,89 (м, 1H), 5,45–5,36 (м, 1H), 5,32 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,63–4,40 (м, 3H), 4,16–3,94 (м, 1H), 2,93–2,76 (м, 2H), 1,93–1,80 (м, 1H), 1,79–1,65 (м, 1H), 1,65–1,48 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,23 (с, 9H), 1,13 (дд, *J* = 15,2, 6,9 Гц, 3H).

[1773] Стадия b:

[1774] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, содержащий два транс-изомера (0,20 г, 0,38 ммоль), в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли DIBAL-H (0,56 мл, 0,564 ммоль, 1 моль/л в толуоле) при -70 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -70 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл), а затем разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, содержащего два транс-изомера, в виде желтого масла (0,30 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2).

[1775] Стадия c:

[1776] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, содержащего два транс-изомера (0,30 г, 0,56 ммоль), в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и нейтрализовали до получения pH 7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Полученный раствор разбавляли этилацетатом (30

мл) и водой (30 мл), а затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, содержащего два транс-изомера, в виде желтого масла (0,25 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435, (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2).

[1777] Стадия d:

[1778] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,87 ммоль) и HATU (0,33 г, 0,87 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, содержащий два транс-изомера (0,25 г, 0,58 ммоль), и Et_3N (0,12 г, 1,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 52%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, содержащего два транс-изомера, в виде светло-желтого масла (0,15 г, 71 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), эксперимент: 561, 563 (3 : 2).

[1779] Стадия e:

[1780] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, содержащего два транс-изомера (0,15 г, 0,27 ммоль), и $Pd(PPh_3)_4$ (31 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (20 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, содержащего два транс-изомера, в виде светло-коричневого масла (0,10 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 521, 523 (3 : 2), эксперимент: 521, 523 (3 : 2).

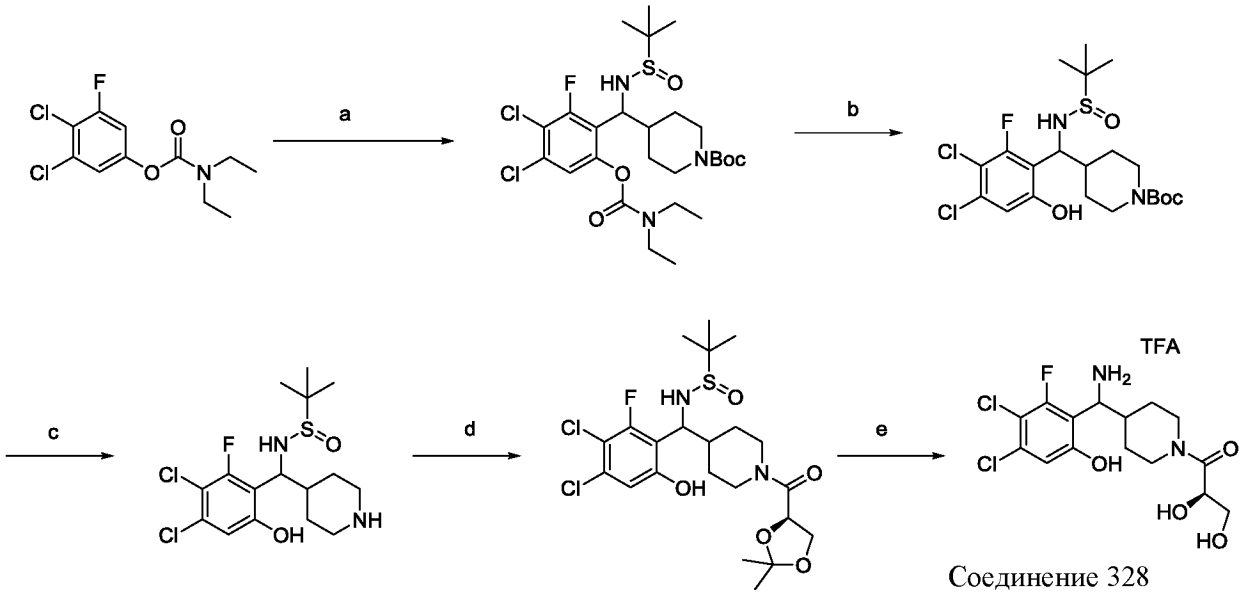
[1781] Стадия f:

[1782] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-2-метилпиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, содержащего два транс-изомера (0,10 г, 0,19 ммоль), в 1,4-диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и HCl (1 *N*, 20 мл). Органические слои промывали водным раствором HCl (1 *N*, 2 x 20 мл). Объединенные водные слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Колонка XSelect CSH OBD 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 8% B до 17% B в течение 9 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 8,47 мин, RT_2: 9,32 мин.

[1783] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 8,47 мин при пониженном давлении с получением соединения 326 ((2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (24 мг, 18 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3:2), эксперимент: 377, 379 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,09–4,96 (м, 1H), 4,67–4,26 (м, 2H), 4,16–4,02 (м, 1H), 3,92 (д, *J* = 14,1 Гц, 1H), 3,73–3,52 (м, 2H), 3,25–2,74 (м, 1H), 2,64–2,49 (м, 1H), 1,93 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,64–1,40 (м, 1H), 1,31 (дд, *J* = 46,9, 7,0 Гц, 3H), 1,23–1,03 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,02.

[1784] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 9,32 мин при пониженном давлении с получением соединения 327 ((2*R*)-1-[(2*R*,4*S*)-4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (32 мг, 24 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3:2), эксперимент: 377, 379 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,41 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,86–4,77 (м, 1H), 4,59–4,42 (м, 2H), 4,09 (дд, *J* = 14,9, 9,8 Гц, 2H), 3,78–3,55 (м, 2H), 3,30–2,83 (м, 1H), 2,78–2,53 (м, 1H), 2,07–1,85 (м, 1H), 1,50–1,29 (м, 1H), 1,29–1,04 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,96.

Пример 246. Соединение 328 ((2*R*)-1-[4-[амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



Соединение 328

[1785] Стадия a:

[1786] В раствор диизопропиламина (2,71 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (1,28 мл, 3,213 ммоль, 2,5 моль/л в гексане) в течение 10 мин при -65 °C в атмосфере азота. После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем по капле добавляли раствор 3,4-дихлор-5-фторфенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (пример 18, стадия c) (0,50 г, 1,78 ммоль) в ТГФ (3) при -65 °C в атмосфере азота. После дополнительного перемешивания в течение 35 мин в полученную смесь по капле добавляли раствор *трет*-бутил 4-[[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 11, пример 11) (0,85 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (3 мл) в течение 10 мин при -65 °C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при -65 °C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) температурой -65 °C и экстрагировали этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1) с получением *трет*-бутил 4-([3,4-дихлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-2-фторфенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,57 г, 48 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 596, 598 (3 : 2), эксперимент: 596, 598 (3 : 2).

[1787] Стадия b:

[1788] В раствор *трет*-бутил 4-([3,4-дихлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-2-фторфенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,57

г, 0,96 ммоль) в MeOH (5 мл) частями добавляли NaOH (0,38 г, 9,58 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) при комнатной температуре и окисляли лимонной кислотой до получения pH 4. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г, 1,13 ммоль). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 497, 499 (3 : 2), эксперимент: 497, 499 (3 : 2).

[1789] Стадия c:

[1790] В раствор *трет*-бутил 4-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в ДХМ (10 мл) по капле добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор доводили до pH 9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,56 г, 1,41 ммоль). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{23}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), эксперимент: 397, 399 (3 : 2).

[1791] Стадия d:

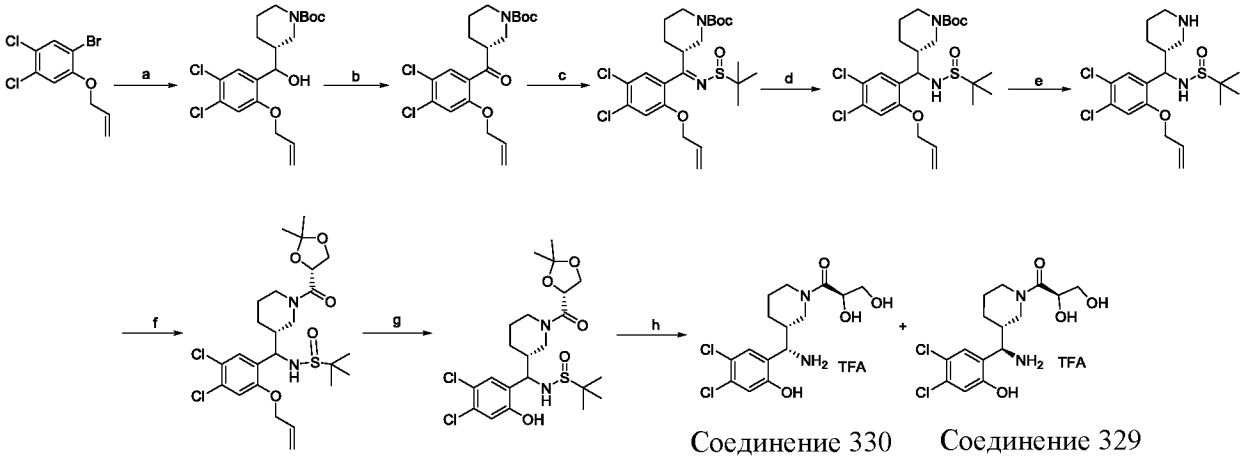
[1792] В раствор (*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,30, 2,11 ммоль) и HATU (1,07 г, 2,82 ммоль) в ДМФА (5 мл) в процессе перемешивания добавляли Et_3N (0,43 г, 4,23 ммоль) и *N*-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)(пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,56 г, 1,41 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом

обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила, с получением *N*-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)[1-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,28 г, 42 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 525, 527 (3 : 2), эксперимент: 525, 527 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,85 (с, 1H), 4,63–4,41 (м, 2H), 4,20–4,00 (м,2H), 3,75–3,55 (м, 2H), 3,20–2,94 (м, 1H), 2,79–2,50 (м, 1H), 2,43–2,25 (м, 1H), 2,08–1,96 (м, 1H), 1,64–1,28 (м, 3H), 1,31–1,19 (м, 6H), 1,12 (с, 9H).

[1793] Стадия e:

[1794] В смесь *N*-[(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)[1-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,28 г, 0,53 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (6 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 22% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 6,25 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 328 ((2*R*)-1-[4-[амино(3,4-дихлор-2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (106 мг, 52 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ [M + H]$^+$: 381, 383 (3 : 2), эксперимент: 381, 383 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,98 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,72–4,34 (м, 3H), 4,21 (дд, *J* = 58,5, 13,9 Гц, 1H), 3,80–3,56 (м, 2H), 3,23–2,95 (м, 1H), 2,79–2,58 (м, 1H), 2,54–2,36 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 1H) 1,57–1,06 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,85, 113,17.

Пример 247. Соединение 329 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота);
соединение 330 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота)



[1795] Стадия a:

[1796] В раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (пример 6, стадия b) (0,52 г, 1,83 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (1 мл, 2,00 ммоль, 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин при 0 °C в полученную смесь по капле добавляли раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом с получением *трет*-бутил (3R)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,40 г, 68 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), эксперимент: 416, 418 (3 : 2).

[1797] Стадия b:

[1798] В раствор трет-бутил (3R)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,96 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (0,49 г, 1,15 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь промывали сорастворителем в виде водного раствора $NaHCO_3$/ водн. раствора Na_2SO_3 (20 мл, об/об = 1/1). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,36 г, 90 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), эксперимент: 414, 416 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,11–6,01 (м, 1H), 5,51–5,33 (м, 2H), 4,73–4,57 (м, 2H), 4,34–3,85 (м, 2H), 3,47–3,32 (м, 1H), 2,88–2,71 (м, 2H), 2,04–1,92 (м, 2H), 1,76–1,71 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

[1799] Стадия c:

[1800] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (0,36 г, 0,87 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,16 г, 1,30 ммоль) в ТГФ (20 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,98 г, 8,69 ммоль) одной частью в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 48 ч при 80 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл), твердое вещество разделяли, затем смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,40 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), эксперимент: 517, 519 (3 : 2).

[1801] Стадия d:

[1802] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,77 ммоль) в MeOH (10 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (59 мг, 1,55 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои объединяли и высушивали

над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,40 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 519, 521 (3 : 2), эксперимент: 519, 521 (3 : 2).

[1803] Стадия e:

[1804] В раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,77 ммоль) в ДХМ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор ощелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до получения pH 8. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (260 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ [M + H]$^+$: 419, 421 (3 : 2), эксперимент: 419, 421 (3 : 2).

[1805] Стадия f:

[1806] В раствор HATU (0,35 г, 0,93 ммоль) и (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,93 ммоль) в ДМФА (4 мл) в процессе перемешивания добавляли Et_3N (0,13 г, 1,24 ммоль) и *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,26 г, 0,62 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,35 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$: 547, 549 (3 : 2), эксперимент: 547, 549 (3 : 2).

[1807] Стадия g:

[1808] В раствор *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(3*R*)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-

сульфинамида (0,35 г, 0,64 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (15 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания частями добавляли $NaBH_4$ (48 мг, 1,28 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (0,40 г, неочищенного): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 507, 509 (3 : 2), эксперимент: 507, 509 (3 : 2).

[1809] Стадия h:

[1810] В раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидин-3-ил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,40 г, неочищенного) в ТГФ (10 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 20% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: RT_1: 6,10 мин; RT_2: 6,72 мин.

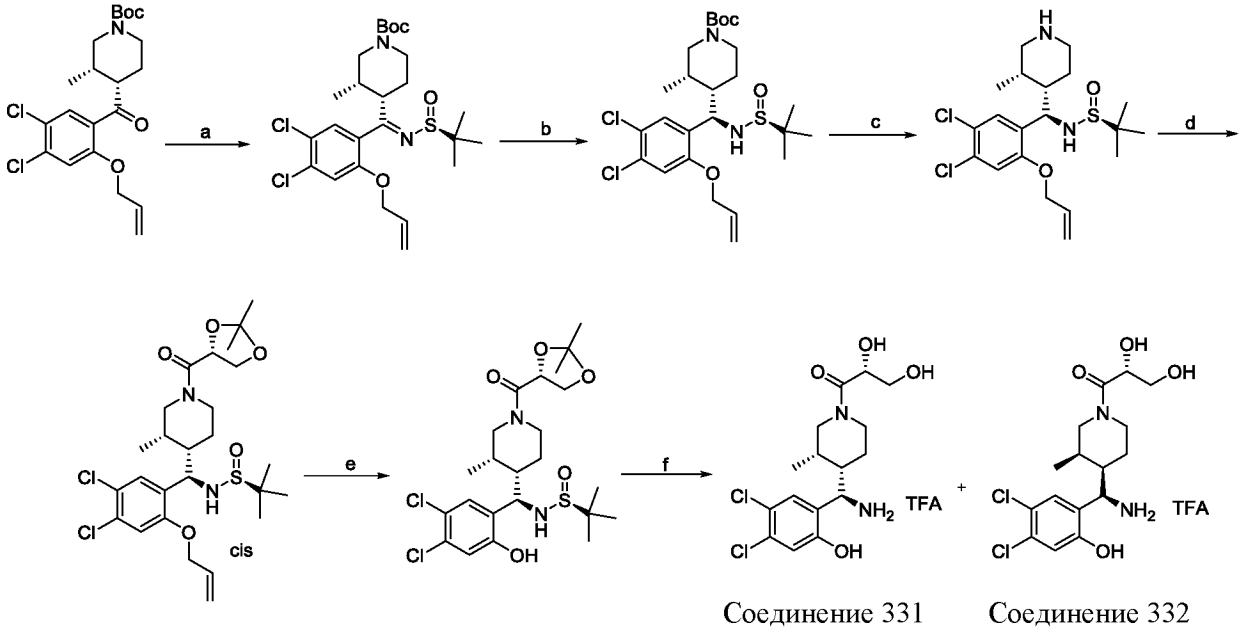
[1811] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 330 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (23 мг, 7 % в 6 стадий): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), эксперимент: 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (д, *J* = 14,1 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,57–4,41 (м, 1H), 4,23 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,17–3,73 (м, 2H), 3,64 (квт, *J* = 18,4, 8,7 Гц, 2H), 2,96 (дт, *J* = 117,9, 12,3 Гц, 1H), 2,57 (дт, *J* = 56,1, 12,1 Гц, 1H), 2,42–2,07 (м, 2H), 1,99–1,83 (м, 1H), 1,70–140 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99.

[1812] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 329 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (48,9 мг, 16 % в 6 стадий): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 :

2), эксперимент: 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,62–4,58 (м, 1H), 4,43–4,19 (м, 1H), 4,11 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,83–3,65 (м, 3H), 3,63–3,44 (м, 1H), 3,43–3,35 (м, 1H), 2,48–2,30 (м, 1H), 1,88–1,69 (м, 1H), 1,67–1,45 (м, 2H), 1,39–1,19 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,03.

Пример 248. Соединение 331 ((2*R*)-1-((3*R*,4*R*)-рел-4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 1);

соединение 332 ((2R)-1-((3R,4R)-рел-4-((R)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 2)



Соединение 331 Соединение 332

[1813] Стадия a:

[1814] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*цис*-изомер) (0,38 г, 0,88 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,21 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (2,00 г, 8,87 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл). Твердое вещество формовали и фильтровали, а отжатый на фильтре осадок промывали этилацетатом (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1) с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,24 г, 50 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 553, 555 (3 : 2),

эксперимент: 553, 555 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03–6,91 (м, 2H), 6,11–5,88 (м, 1H), 5,35–5,26 (м, 2H), 4,67–4,53 (м, 2H), 4,40–4,18 (м, 1H), 4,07–3,88 (м, 1H), 3,01–2,64 (м, 2H), 2,54–2,25 (м, 1H), 2,03–1,85 (м, 1H), 1,68–1,54 (м, 2H), 1,51–1,45 (м, 9H), 1,26–1,18 (м, 9H), 1,02 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[1815] Стадия b:

[1816] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,24 г, 0,45 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли DIBAL-H (0,11 мл, 0,80 ммоль, раствор 1 моль/л в толуоле) при -65 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре -65 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,25 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,01–6,81 (м, 2H), 6,19–5,90 (м, 1H), 5,40–5,31 (м, 2H), 4,82–4,48 (м, 3H), 4,39–4,21 (м, 1H), 4,06–3,77 (м, 1H), 2,90–2,56 (м, 2H), 2,56–2,40 (м, 1H), 1,83–1,64 (м, 1H), 1,63–1,53 (м, 2H), 1,51–1,43 (м, 9H), 1,09 (с, 9H), 0,83 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

[1817] Стадия c:

[1818] В смесь *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор нейтрализовали до получения pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C и разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](3-метилпиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,2 г, неочищенного), которое

использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09–6,90 (м, 2H), 6,08–5,95 (м, 1H), 5,52–5,28 (м, 2H), 4,65–4,49 (м, 3H), 3,99–3,81 (м, 1H), 3,43–3,21 (м, 2H), 3,21–2,95 (м, 1H), 2,95–2,61 (м, 1H), 2,55–2,15 (м, 1H), 2,00–1,71 (м, 2H), 1,14–1,01 (м, 12H).

[1819] Стадия d:

[1820] В раствор (*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,69 ммоль) и HATU (0,26 г, 0,69 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](3-метилпиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,46 ммоль) и Et_3N (93 мг, 0,92 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 40%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,17 г, 67 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563(3 : 2), эксперимент: 561, 563(3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28–7,14 (м, 1H), 7,06–6,91 (м, 1H), 6,15–5,92 (м, 1H), 5,52–5,30 (м, 2H), 4,81–4,48 (м, 3H), 4,45–4,25 (м, 2H), 4,22–4,02 (м, 2H), 4,02–3,65 (м, 1H), 3,31–2,88 (м, 2H), 2,85–2,60 (м, 2H), 1,69–1,48 (м, 2H), 1,47–1,34 (м, 6H), 1,10 (с, 9H), 0,93–0,75 (м, 3H).

[1821] Стадия e:

[1822] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,17 г, 0,30 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (22 мг, 0,60 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 63 %), который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), эксперимент: 521, 523 (3 : 2).

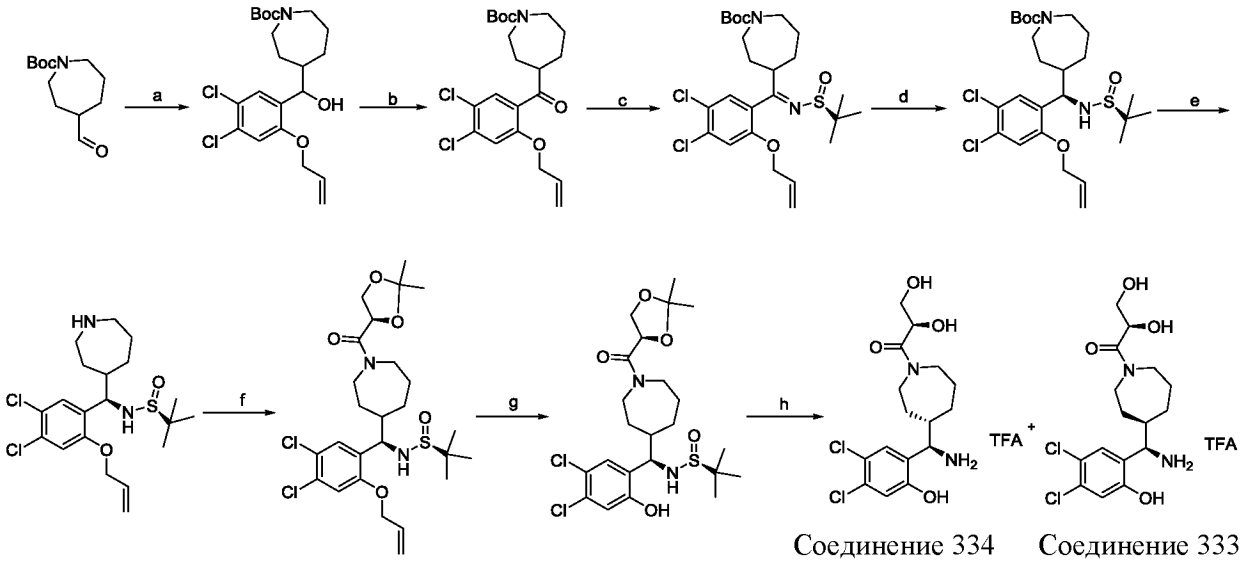
[1823] Стадия f:

[1824] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(*4R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]-3-метилпиперидин-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,10 г, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*,, 1 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм н; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 20 % B в течение 8,5 мин; 220 нм; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 7,9 мин, RT_2: 8,60 мин.

[1825] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 7,90 мин при пониженном давлении с получением соединения 331 ((2*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (37 мг, 25 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,65–4,38 (м, 2H), 4,38–3,98 (м, 2H), 3,80–3,51 (м, 2H), 2,96 (т, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,83 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,61–2,39 (м, 1H), 2,29–2,08 (м, 1H), 1,62–1,20 (м, 1H), 1,20–0,85 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,09.

[1826] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 8,60 мин при пониженном давлении с получением соединения 332 ((2*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-((*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (31 мг, 21 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,78–4,51 (м, 2H), 4,48–4,14 (м, 2H), 3,92–3,50 (м, 3H), 3,25–3,05 (м, 1H), 2,81–2,51 (м, 2H), 1,87–1,68 (м, 1H), 1,68–1,46 (м, 1H), 0,99–0,76 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,04.

Пример 249. Соединение 333 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]азепан-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 1);
соединение 334 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]азепан-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 2



Соединение 334 Соединение 333

[1827] Стадия a:

[1828] В раствор 4-бром-1,2-дихлор-5-(проп-2-ен-1-илокси)циклогекса-1,3-диена (2,50 г, 8,80 ммоль) в ТГФ (25 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли *i*-PrMgCl (5,5 мл, 11,00 ммоль, раствор 2 моль/л в ТГФ) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси по капле добавляли *трет*-бутил 4-формилазепан-1-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 5 мин при 0 °C. Полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) при температуре 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1), в результате чего получили *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбоксилат в виде светло-желтого масла (0,60 г, 27 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{29}Cl_2NO_4$ [M + Na]$^+$: 452, 454 (3 : 2), эксперимент: 452, 454 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,08–5,93 (м, 1H), 5,47–5,30 (м, 2H), 4,77 (дд, *J* = 24,0, 6,2 Гц, 1H), 4,65–4,49 (м, 2H), 3,62–3,44 (м, 2H), 3,33–3,12 (м, 2H), 2,11–1,53 (м, 3H), 1,54–1,40 (м, 12H), 1,37–1,17 (м, 1H).

[1829] Стадия b:

[1830] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]азепан-1-карбоксилата (0,60 г, 1,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) в процессе перемешивания частями добавляли реагент Десс-Мартина (0,12 г, 2,80 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (5/1) с получением *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]азепан-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,60 г, 80 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), эксперимент: 450, 452 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,13–5,97 (м, 1H), 5,51–5,33 (м, 2H), 4,64 (дт, J = 5,5, 1,5 Гц, 2H), 3,70–3,48 (м, 2H), 3,45–3,34 (м, 2H), 3,29–3,20 (м, 1H), 2,16–1,95 (м, 2H), 1,95–1,83 (м, 1H), 1,83–1,69 (м, 1H), 1,65–1,53 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

[1831] Стадия c:

[1832] В раствор *трет*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензоил]азепан-1-карбоксилата (0,60 г, 1,40 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,34 г, 2,80 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли $Ti(OEt)_4$ (1,60 г, 7,00 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при температуре 70 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (1/1) с получением *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]азепан-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,30 г, 32 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), эксперимент: 531, 533 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,14–5,89 (м, 1H), 5,47–5,26 (м, 2H), 4,62–4,51 (м, 2H), 3,69–3,42 (м, 2H), 3,42–

3,15 (м, 2H), 2,73–2,31 (м, 2H), 2,23–2,08 (м, 1H), 2,05–1,68 (м, 2H), 1,67–1,51 (м, 2H), 1,50–1,46 (м, 9H), 1,23 (с, 9H).

[1833] Стадия d:

[1834] В раствор *трет*-бутил 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино])метил]азепан-1-карбоксилата (0,30 г, 0,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) в процессе перемешивания по капле добавляли DIBALH (1,13 мл, 1,13 ммоль, 1 моль/л в толуоле) при -78 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре -78 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) при -78 °C. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (3/1) с получением *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]азепан-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (0,20 г, 53 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), эксперимент: 533, 535 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,09–5,95 (м, 1H), 5,46–5,32 (м, 2H), 4,67 (д, J = 31,6 Гц, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 3,76–3,37 (м, 2H), 3,34–3,08 (м, 2H), 2,03–1,80 (м, 3H), 1,80–1,59 (м, 1H), 1,57–1,30 (м, 11H), 1,24–1,15 (м, 10H).

[1835] Стадия e:

[1836] В раствор *трет*-бутил 4-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]азепан-1-карбоксилата (0,12 г, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Остаток ощелачивали до получения pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-азепан-4-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), эксперимент: 433, 435 (3 : 2).

[1837] Стадия f:

[1838] В раствор (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (81 мг, 0,55 ммоль) и HATU (0,26 г, 0,69 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-азепан-4-ил[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,12 г, 0,28 ммоль) и Et_3N (83 мг, 0,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 63%-ным водным раствором ацетонитрила (плюс 0,05 % ТФК) с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]азепан-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла (90 мг, 46 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), эксперимент: 561, 563 (3 : 2).

[1839] Стадия g:

[1840] В раствор (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]азепан-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]азепан-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде коричневого твердого вещества (90 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), эксперимент: 521, 523 (3 : 2).

[1841] Стадия h:

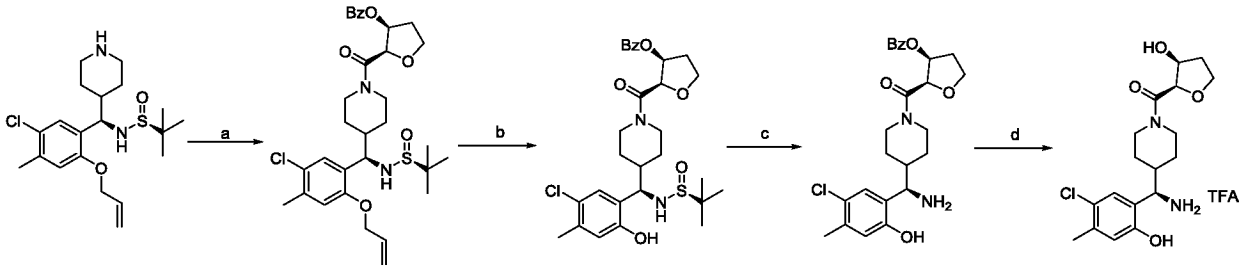
[1842] В смесь (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)([1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]азепан-4-ил])метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор HCl (4 *N*, 1,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 29% B в течение 7 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 6,30 мин; RT_2: 6,60 мин.

[1843] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 6,30 мин при пониженном давлении с получением соединения 333 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]азепан-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (10,3 мг, 12 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,47 (дт, *J* = 26,7, 5,6 Гц, 1H), 4,22 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,84–3,46 (м, 5H), 3,46–3,33 (м, 1H), 2,36–2,18 (м, 1H), 2,18–1,94 (м, 2H), 1,88–1,58 (м, 2H), 1,51–1,27 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,95.

[1844] Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали на 6,60 мин при пониженном давлении с получением соединения 334 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]азепан-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он трифторуксусная кислота изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (10,6 мг 12 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,50 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,34–4,19 (м, 1H), 3,98–3,52 (м, 6H), 2,31–2,02 (м, 2H), 2,02–1,83 (м, 1H), 1,72–1,44 (м, 3H), 1,41–1,21 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,94.

Пример 250. Соединение 335 ((*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ол трифторуксусная кислота)



Соединение 335

[1845] Стадия a:

[1846] В раствор (*2R,3S*)-3-(бензоилокси)оксолан-2-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,49 ммоль) и HATU (0,19 г, 0,49 ммоль) в ДМФА (3 мл) в процессе перемешивания добавляли (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-

ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточное соединение 25, пример 25) (0,13 г, 0,33 ммоль) и Et_3N (99 мг, 0,98 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 55%-ным водным раствором ацетонитрила с 10 ммоль/л NH_4HCO_3 с получением (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата в виде светло-желтой пены (0,13 г, 65 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{32}H_{41}ClN_2O_6S$ $[M + H]^+$: 617, 619 (3 : 1), эксперимент: 617, 619 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,70–7,53 (м, 1H), 7,53–7,37 (м, 2H), 7,11–7,01 (м, 1H), 6,70 (д, *J* = 22,3 Гц, 1H), 6,10–5,92 (м, 1H), 5,88 (тд, *J* = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 5,45–5,23 (м, 2H), 4,92 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,72–4,37 (м, 4H), 4,37–4,28 (м, 1H), 4,10–3,96 (м, 1H), 3,81–3,71 (м, 1H), 3,05–2,67 (м, 1H), 2,46–2,29 (м, 4H), 2,29–2,12 (м, 1H), 1,99–1,81 (м, 1H), 1,76–1,54 (м, 1H), 1,52–1,38 (м, 1H), 1,25–1,17 (м, 3H), 1,11 (д, *J* = 29,8 Гц, 9H)

[1847] Стадия b:

[1848] В раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[5-хлор-4-метил-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (0,13 г, 0,21 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (16 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата в виде коричневого масла (0,12 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{29}H_{37}ClN_2O_6S$ $[M + H]^+$: 577, 579 (3 : 1), эксперимент: 577, 579 (3 : 1).

[1849] Стадия c:

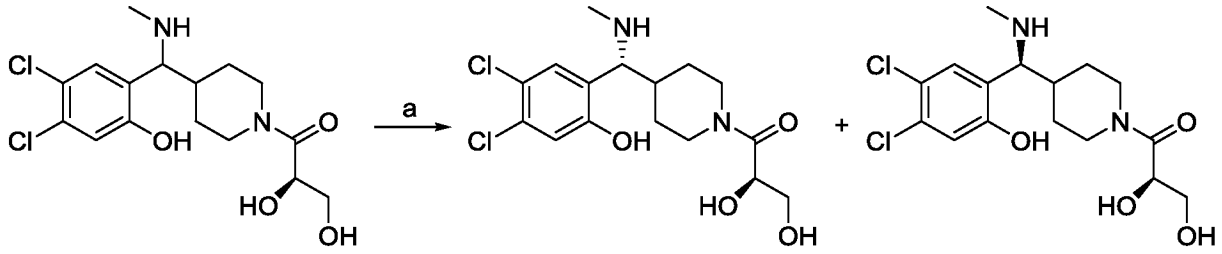
[1850] В раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)([[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино])метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (0,12 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли водный раствор

HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата в виде коричневого твердого вещества (95 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{25}H_{29}ClN_2O_5$ $[M + H]^+$: 473, 475 (3 : 1), эксперимент: 473, 475 (3 : 1).

[1851] Стадия d:

[1852] Раствор (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ил бензоата (95 мг, 0,20 ммоль) в метиламине в метаноле (4 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в HCl (1 *N*, 30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: колонка XSelect CSH OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин; градиент: от 7% B до 20% B в течение 7 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,93 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 335 ((*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-амино(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]оксолан-3-ол трифторуксусная кислота) в виде почти белого твердого вещества (52,1 мг, 51 % в три стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 1), эксперимент: 369, 371 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,73–4,46 (м, 3H), 4,29–4,00 (м, 3H), 3,95–3,82 (м, 1H), 3,17–2,90 (м, 1H), 2,78–2,48 (м, 1H), 2,44–2,27 (м, 4H), 2,27–2,10 (м, 1H), 2,08–1,90 (м, 2H), 1,55–1,07 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,07.

Пример 251. Соединение 336 ((2*R*)-1-[4-[(*S*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он); соединение 337 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)



Соединение 337 Соединение 336

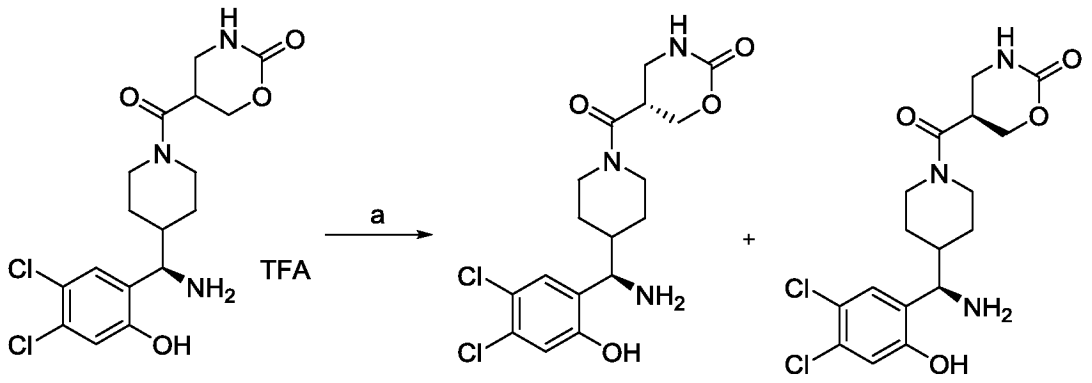
[1853] Стадия a:

[1854] (2*R*)-1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он (свободное основание соединения 196, пример 188) (40 мг) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Chiralpak IF, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (0,1 % изопропилового спирта), подвижная фаза B: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 18 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 10,21 мин; RT_2: 14,65 мин.

[1855] Более быстро элюируемый энантиомер получали как соединение 337 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (4 мг, 10 %) на 10,21 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,71–4,31 (м, 2H), 4,31–4,03 (м, 2H), 3,85–3,51 (м, 2H), 3,25–2,98 (м, 1H), 2,84–2,36 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,15–1,9 (м, 1H), 1,54–1,01 (м, 3H).

[1856] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 336 ((2*R*)-1-[4-[(*S*)-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде почти белого твердого вещества (11 мг, 28 %) на 14,65 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), эксперимент: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,65–4,44 (м, 2H), 4,13 (дд, *J* = 31,3, 13,6 Гц, 1H), 3,73–3,57 (м, 3H), 3,21–2,89 (м, 1H), 2,80–2,51 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,21–2,02 (м, 1H), 1,97 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,55 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,37–1,16 (м, 2H).

Пример 252. Соединение 338 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он изомер 1); соединение 210 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он изомер 2)



Соединение 210 Соединение 338

[1857] Стадия a:

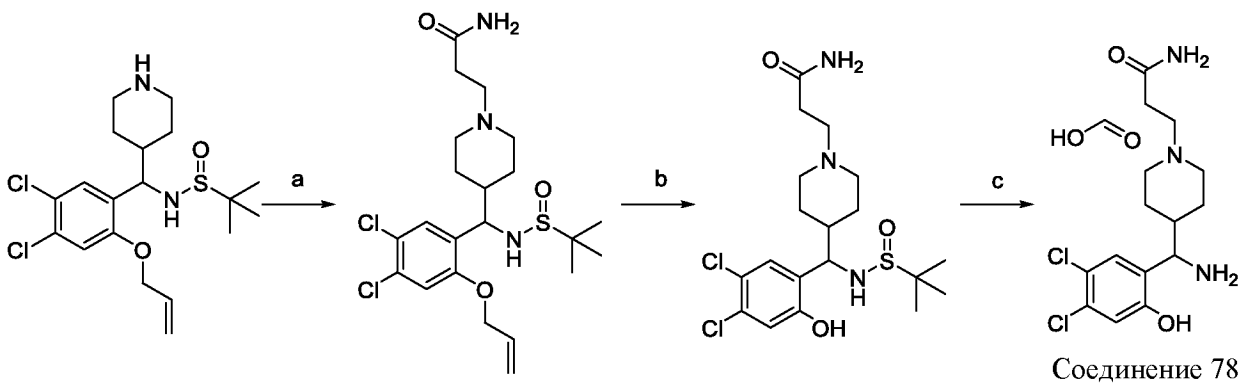
[1858] 5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он трифторуксусную кислоту (соединение 279, Табл. 1b) (0,14 г, 0,27 ммоль) очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IE, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2%-ный изопропиловый спирт), подвижная фаза B: EtOH; расход: 15 мл/мин; градиент: от 50 % B до 50 % B в течение 23 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 15,37 мин; RT_2: 19,03 мин; объем вводимой пробы: 0,3 мл; количество циклов: 8.

[1859] Более быстро элюируемый энантиомер на 15,37 мин получали как соединение 210 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он изомер 2) в виде почти белого твердого вещества (32,6 мг, 30 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц,CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 41,0, 13,3 Гц, 1H), 4,42–4,24 (м, 2H), 4,10 (дд, *J* = 40,0, 13,8 Гц, 1H), 3,91 (дд, *J* = 13,5, 7,6 Гц, 1H), 3,54–3,36 (м, 3H), 3,18–2,97 (м, 1H), 2,60 (дт, *J* = 33,9, 12,8 Гц, 1H), 2,16–1,93 (м, 2H), 1,51 (дд, *J* = 28,7, 13,3 Гц, 1H), 1,42–1,06 (м, 2H).

[1860] Более медленно элюируемый энантиомер получали как соединение 338 (5-[4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-оксазинан-2-он изомер 1) в виде почти белого твердого вещества (28,5 мг, 26 %) на 19,03 мин: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), эксперимент: 402, 404 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 36,5, 13,4 Гц, 1H),

4,44–4,26 (м, 2H), 4,10 (дд, *J* = 36,6, 13,7 Гц, 1H), 3,91 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,52–3,38 (м, 3H), 3,11 (дт, *J* = 41,2, 13,2 Гц, 1H), 2,70–2,49 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,51 (т, *J* = 16,2 Гц, 1H), 1,35–1,09 (м, 2H).

Пример 253. Соединение 78 (2-[амино[1-(2-карбамоилэтил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенилформиат);



Соединение 78

[1861] Стадия a:

[1862] Смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) в проп-2-энамиде (3 мл) перемешивали в течение 12 ч при 120 °C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)пропанамида в виде желтого масла (0,13 г, 56 %); ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2) эксперимент: 490, 492 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,11–5,91 (м, 1H), 5,47–5,13 (м, 2H), 4,74–4,47 (м, 2H), 4,47–4,31 (м, 1H), 3,54–3,43 (м, 1H), 3,40–3,29 (м, 1H), 3,29–3,10 (м, 2H), 2,90–2,61 (м, 2H), 2,23–1,79 (м, 3H), 1,54–1,21 (м, 3H), 1,02–0,93 (м, 10H).

[1863] Стадия b:

[1864] В раствор 3-(4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил)пропанамида (0,10 г, 0,20 ммоль) в ТГФ (4 мл) в процессе перемешивания добавляли L-пролин (47 мг, 0,41 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (47 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-

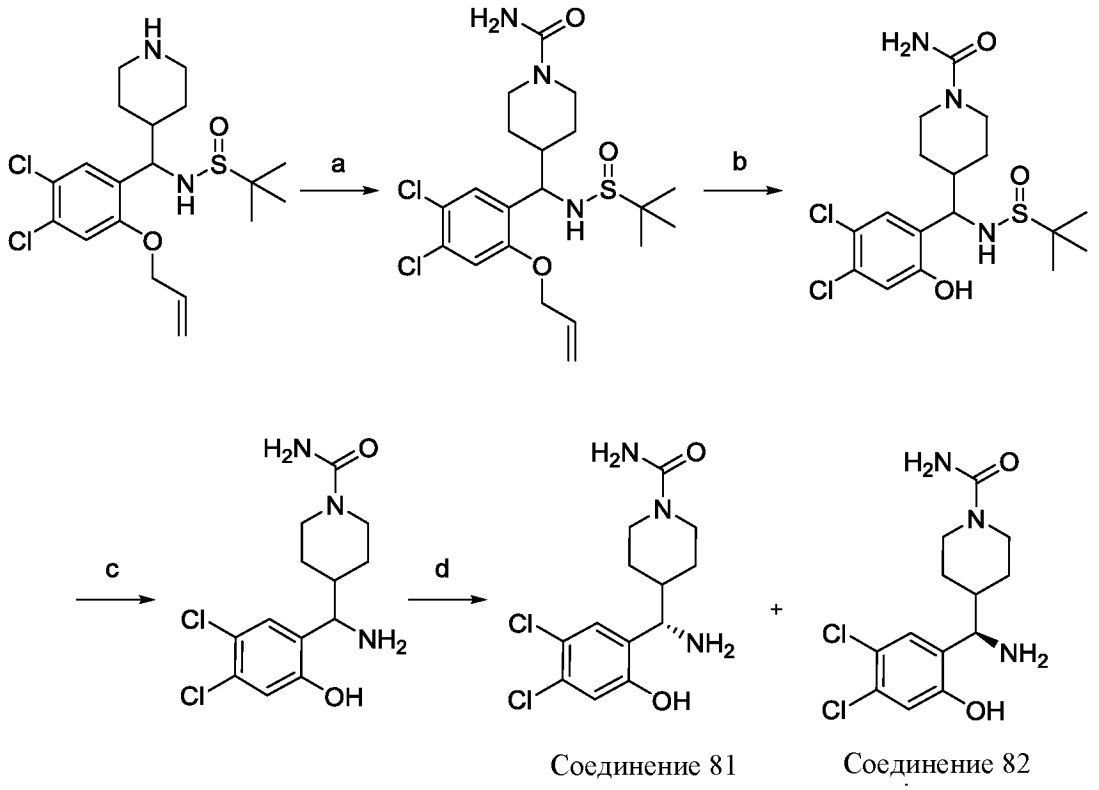
сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]пропанамида (0,10 г, неочищенного), который использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$ 450, 452 (3 : 2) эксперимент: 450, 452 (3 : 2);

[1865] Стадия c:

[1866] В раствор 3-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-ил]пропанамида (0,10 г, 0,22 ммоль) в диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь нейтрализовали до получения pH=7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь концентрировали при пониженном давлении.

[1867] Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,05 % ТФК), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 4 % B до 24 % B в течение 8 мин; 254/210 нм; Rt: 6,67 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 78 (2-[амино[1-(2-карбамоилэтил)пиперидин-4-ил]метил]-4,5-дихлорфенилформиат) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 14 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2) эксперимент: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,89 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,10–3,00 (м, 1H), 3,00–2,91 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 2H), 2,41 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,14–1,86 (м, 3H), 1,86–1,73 (м, 1H), 1,51–1,18 (м, 3H).

Пример 254. Соединение 81 (4-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид);
соединение 82 (4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид)



[1868] Стадия a:

[1869] В смесь *N*-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиперидин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,48 ммоль) и Et_3N (73 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли изоцианатотриметилсилан (66 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, элюировали 70%-ным водным раствором ацетонитрила (0,05 % ТФК) с получением 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида в виде желтого масла (0,15 г, 68 %); ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2) эксперимент: 462, 464 (3 : 2).

[1870] Стадия b:

[1871] В раствор 4-[[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида (0,15 г, 0,33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) в процессе перемешивания добавляли $NaBH_4$ (25 мг, 0,65 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества (0,13 г, неочищенного), которое использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$ 422, 424 (3 : 2) эксперимент: 422, 424 (3 : 2).

[1872] Стадия c:

[1873] В раствор 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксамида (0,13 г, 0,31 ммоль) в диоксане (2 мл) в процессе перемешивания добавляли HCl (4 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20% B до 80% B в течение 6,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания 5,95 мин. Части, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамида в виде почти белого твердого вещества (69,6 мг, 67 % в две стадии): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) эксперимент: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,18–4,03 (м, 1H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,89 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,86–2,62 (м, 2H), 2,10–1,85 (м, 2H), 1,50–1,34 (м, 1H), 1,34–1,12 (м, 2H).

[1874] Стадия d:

[1875] 4-(амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (65 мг, 0,20 ммоль) отделяли методом хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан (плюс 0,2 % изопропилового спирта)-ВЭЖХ, подвижная фаза B: EtOH-ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B в течение 15 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 9,17 мин; RT_2: 12,55 мин. Более быстро элюируемый энантиомер на 9,17 мин получали как соединение 81 (4-[(*S*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 15 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) эксперимент: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,15-

4,03 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,85-2,66 (м, 2H), 2,04-1,84 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 1H), 1,32-1,07 (м, 2H). Более медленно элюируемый энантиомер на 12,55 мин получали как соединение 82 (4-[(*R*)-амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксамид) в виде почти белого твердого вещества (8 мг, 12 %): ЖХ-МС (ИЭР), расчет для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) эксперимент: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,86-2,62 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 1H), 1,37-1,09 (м, 2H).

Пример 255. Оценка активности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[1876] Представленное ниже количественное определение используется для оценки активности описываемых соединений, представленных в виде блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Культура клеток

[1877] Клетки CHO-K1 с устойчиво экспрессивными Kv1.3 выращивали в среде DMEM, содержащей 10 % инактивированной нагреванием ФБС, 1 ммоль/л пирувата натрия, 2 ммоль/л L-глутамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в культуральных колбах при 37 ° C в 5% CO_2- инкубаторе с увлажнением.

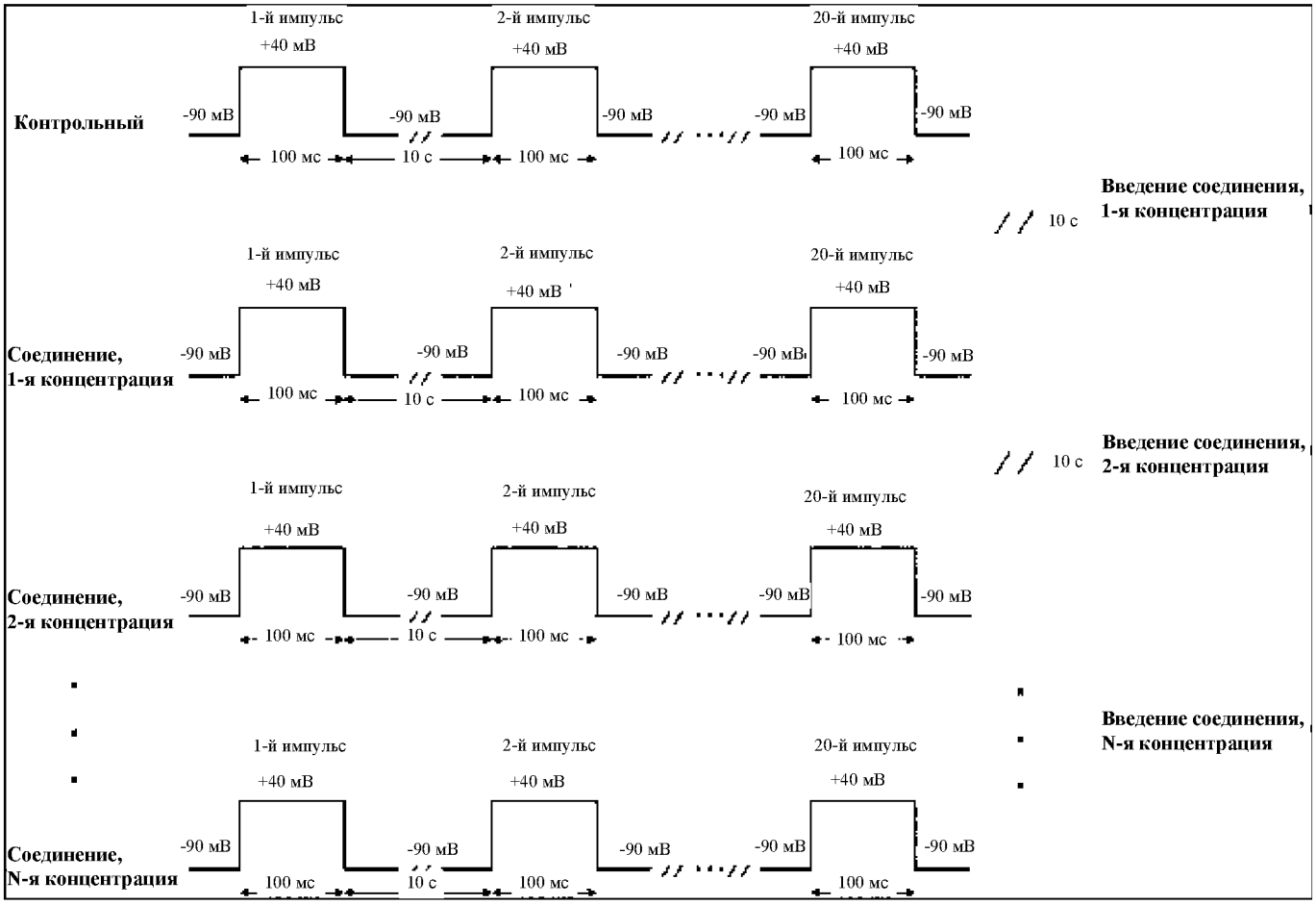
Растворы

[1878] Клетки отмывали внеклеточным раствором, содержащим 140 ммоль/л NaCl, 4 ммоль/л KCl, 2 ммоль/л $CaCl_2$, 1 ммоль/л $MgCl_2$, 5 ммоль/л глюкозы, 10 ммоль/л ГЭПЭС; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Раствор внутреннего стандарта содержал 50 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л NaCl, 60 ммоль/л KF, 20 ммоль/л ЭГТК, 10 ммоль/л ГЭПЭС; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворили в ДМСО в концентрации 30 ммоль/л. Исходные растворы соединений были свежеразбавлены растворами внешнего стандарта до концентраций 30 нмоль/л, 100 нмоль/л, 300 нмоль/л, 1 мкмоль/л, 3 мкмоль/л, 10 мкмоль/л, 30 мкмоль/л и 100 мкмоль/л. Наибольшее содержание ДМСО (0,3%) присутствовало в концентрации 100 мкмоль/л.

Протокол фиксации потенциала

[1879] Токи вызывались подачей 100-мс деполяризующих импульсов от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности контрольных (без соединения) и подаваемых через соединение импульсов при каждой концентрации соединения содержали 20 импульсов. Между последовательностями импульсов делали 10-секундные перерывы (*см.* Табл. A ниже).

Таблица А. Протокол фиксации потенциала



Локальная фиксация потенциала и введение соединений

[1880] Регистрация тока в конфигурации «целая клетка» и введение соединений осуществлялись с помощью автоматизированной платформы точечной фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для сбора данных использовался усилитель фиксации потенциала EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Выборку данных производили с частотой 10 кГц без применения фильтрации. Пассивные токи утечки вычитались в режиме реального времени с помощью процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Возрастающие концентрации соединений последовательно наносились на одну и ту же клетку без промежуточных отмывок. Общий период инкубации соединения до следующей последовательности импульсов не превышал 10 секунд. Ингибирование при пиковом значении тока наблюдалось во время уравновешивания соединения.

Анализ данных

[1881] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью ПО Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения $ИК_{50}$ использовался последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий указанной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения были нормализованы к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OridinLab), была получена $ИК_{50}$ по данным, соответствующим уравнению Хилла: $I_{соедин.}/I_{управ.}=(100-A)/(1 + ([соединение]/ИК_{50})nH)+A$, где значение $ИК_{50}$ – концентрация полумаксимального ингибирования, [соединение] – концентрация вводимого соединения, A – доля тока, который не блокируется, и nH – коэффициент Хилла.

Пример 256. Оценка активности гена hERG

Электрофизиология гена hERG

[1882] Настоящее количественное определение используется для оценки активности ингибирования описываемых соединений в отношении канала, кодируемого геном hERG.

Культура клеток

[1883] Клетки CHO-K1 с устойчиво экспрессивным геном специфических калиевых каналов сердца (геном hERG) выращивали в среде Хэма F-12 с глютамином, содержащим 10 % инактивированной нагреванием ФБС, 1 % пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мг/мл) и G418 (100 мг/мл). Клетки выращивали в культуральных колбах при 37 ° C в 5% CO_2- инкубаторе с увлажнением.

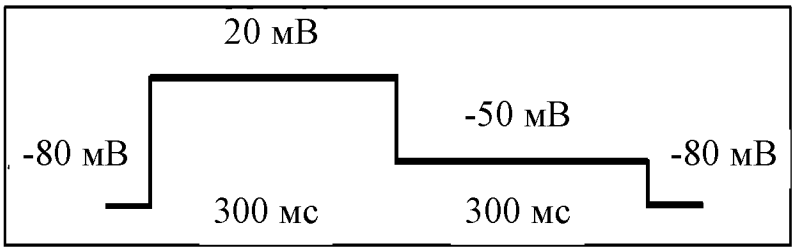
Растворы

[1884] Клетки отмывали внеклеточным раствором, содержащим 140 ммоль/л NaCl, 4 ммоль/л KCl, 2 ммоль/л $CaCl_2$, 1 ммоль/л $MgCl_2$, 5 ммоль/л глюкозы, 10 ммоль/л ГЭПЭС; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Раствор внутреннего стандарта содержал 50 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л NaCl, 60 ммоль/л KF, 20 ммоль/л ЭГТК, 10 ммоль/л ГЭПЭС; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворили в ДМСО в концентрации 30 ммоль/л. Исходные растворы соединений были свежеразбавлены растворами внешнего стандарта до концентраций 30 нмоль/л, 100 нмоль/л, 300 нмоль/л, 1 мкмоль/л, 3 мкмоль/л, 10 мкмоль/л, 30 мкмоль/л и 100 мкмоль/л. Наибольшее содержание ДМСО (0,3%) присутствовало в концентрации 100 мкмоль/л.

Протокол фиксации потенциала

[1885] Протокол фиксации потенциала (*см.* Табл. B) разрабатывали для моделирования изменений напряжения во время потенциала действия сердечной мышцы с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердечной мышцы), реполяризацией в течение 300 мс до -50 мВ (индуцируя следовой ток) и заключительной стадией до получения исходного потенциала -80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Последовательности контрольных (без соединения) и подаваемых через соединение импульсов при каждой концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица B. Протокол фиксации потенциала для каналов, кодируемых геном hERG



Локальная фиксация потенциала и введение соединений

[1886] Локальная фиксация потенциала в конфигурации «целая клетка» и введение соединений осуществлялись с помощью автоматизированной платформы локальной фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для сбора данных использовался усилитель фиксации потенциала EPC 10 (HEKA) с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Выборку данных производили с частотой 10 кГц без применения фильтрации. Возрастающие концентрации соединений последовательно наносились на одну и ту же клетку без промежуточных отмывок.

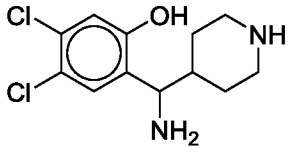
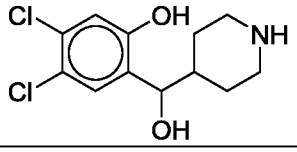
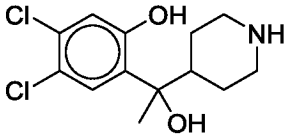
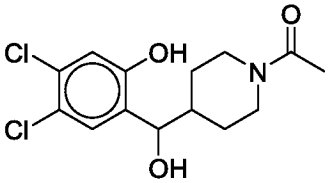
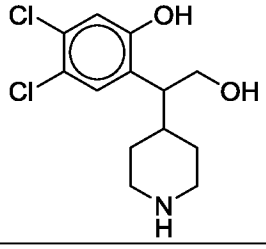
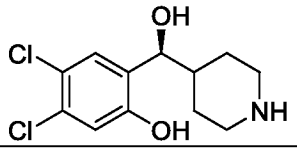
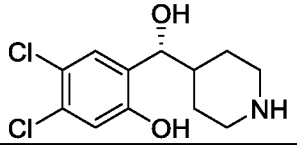
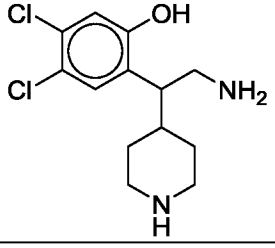
Анализ данных

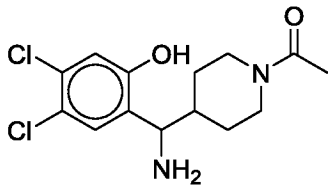
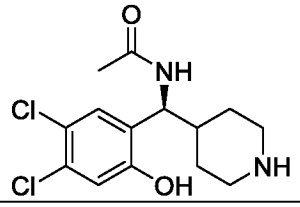
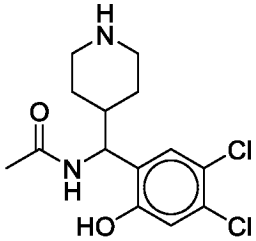
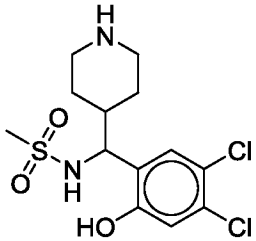
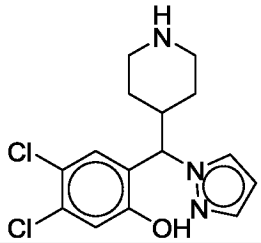
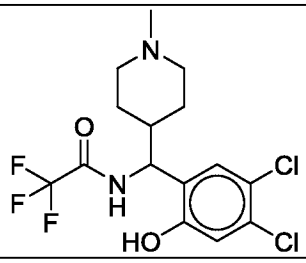
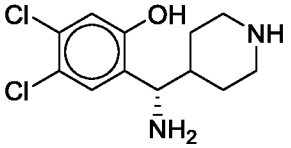
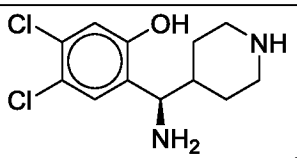
[1887] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью ПО Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения $ИК_{50}$ использовался последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий указанной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения были нормализованы к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OridinLab), была получена $ИК_{50}$ по данным, соответствующим уравнению Хилла: $I_{соедин.}/I_{управ.}=(100-A)/(1 + ([соединение]/ИК_{50})nH)+A$, где значение $ИК_{50}$ – концентрация полумаксимального

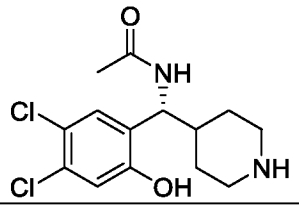
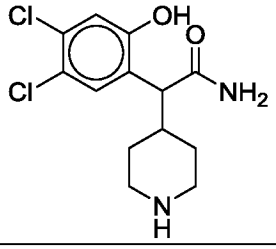
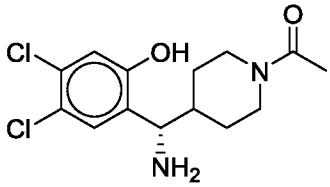
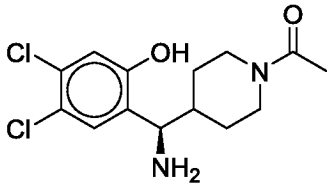
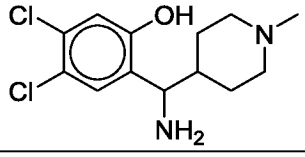
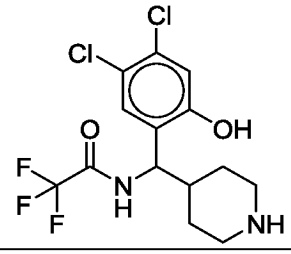
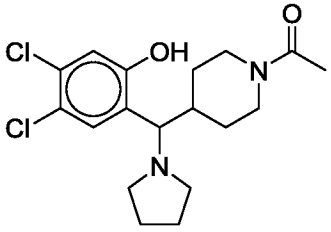
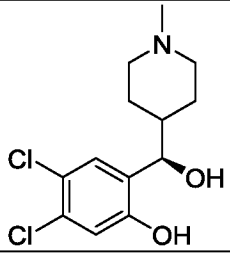
ингибирования, [соединение] – концентрация вводимого соединения, A – доля тока, который не блокируется, и nH – коэффициент Хилла.

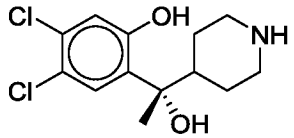
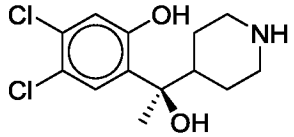
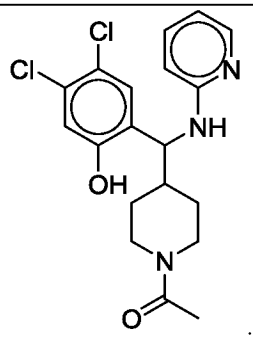
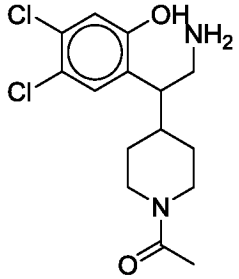
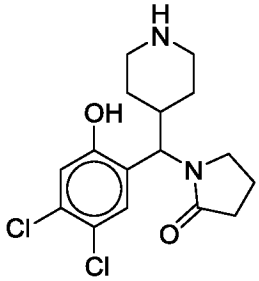
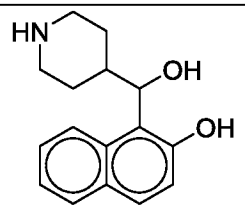
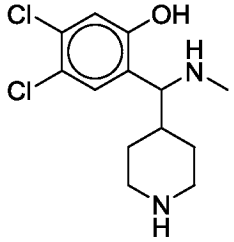
[1888] В Табл. 1 кратко представлены значения активности ингибирования некоторых выбранных соединений в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала, кодируемого геном hERG.

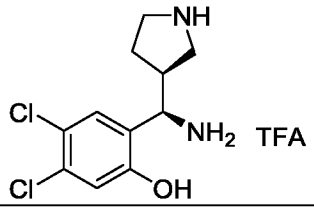
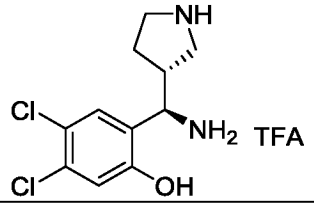
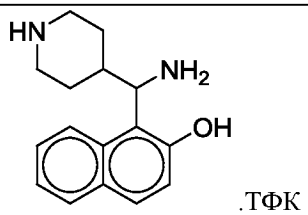
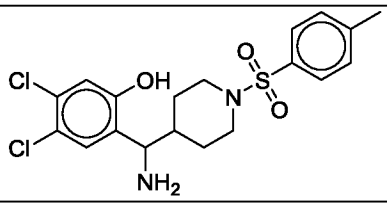
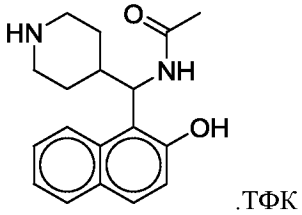
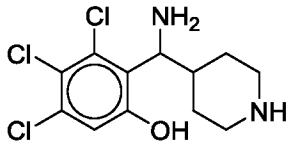
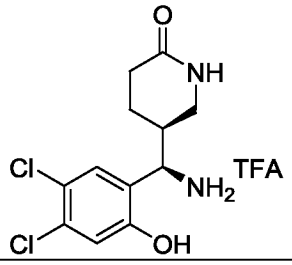
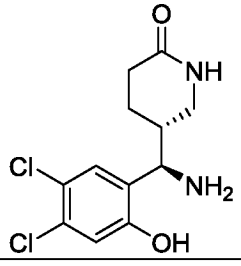
Таблица 1. Значения $ИК_{50}$ (μмоль/л) некоторых иллюстрируемых соединений в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала, кодируемого геном hERG

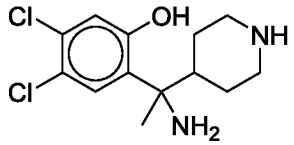
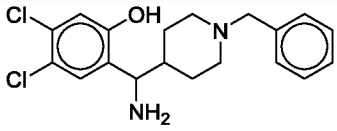
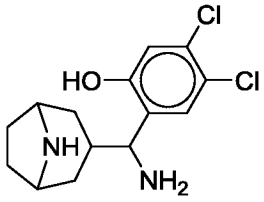
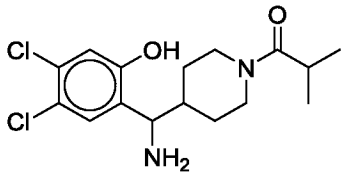
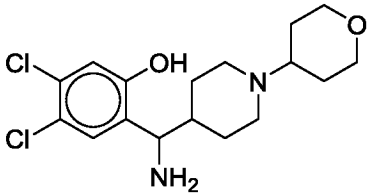
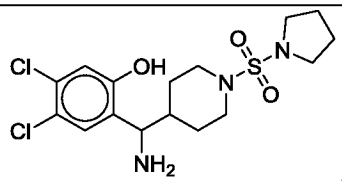
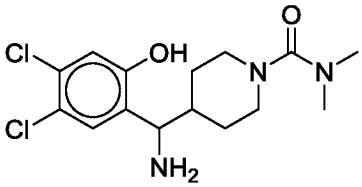
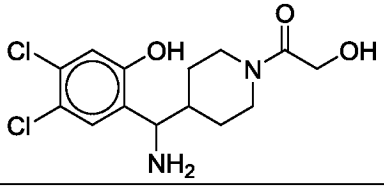
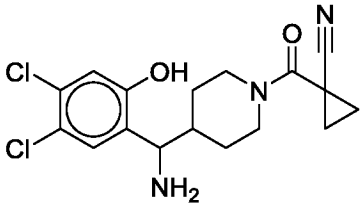
Номер соединения	Структура	Kv1.3_$ИК_{50}$ (μмоль/л)	hERG_$ИК_{50}$(μмоль/л)
1	 .ТФК	<10	>30
2		<10	>30
3		<10	*
4		<10	>30
5		<10	*
6		<10	>30
7		<10	>30
8		<10	*

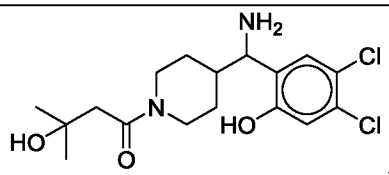
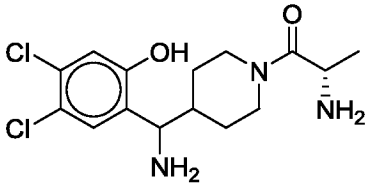
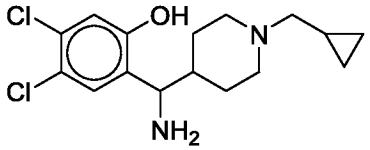
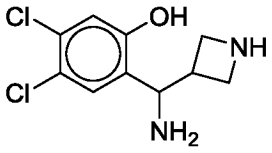
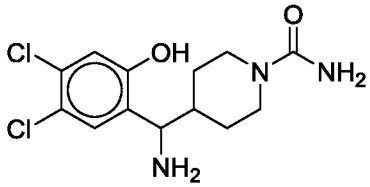
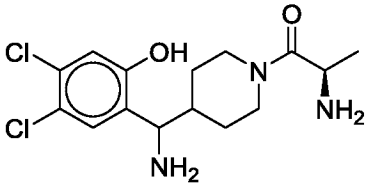
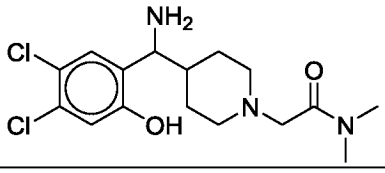
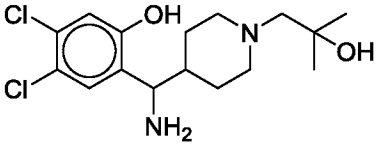
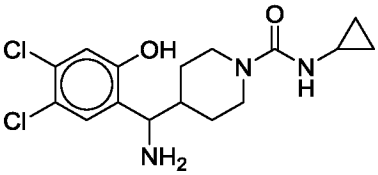
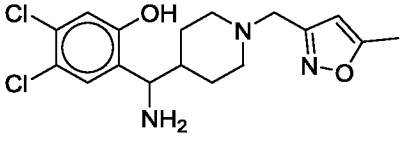
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
9		<10	>30
10		<10	>30
11		<10	>30
12		<10	*
13		<10	*
14		<10	*
15	 .ТФК	<10	*
16	 .ТФК	<0,5	>30

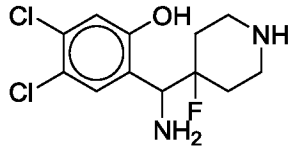
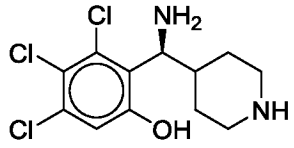
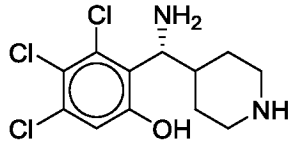
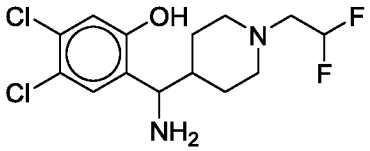
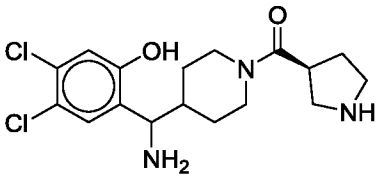
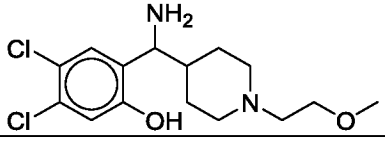
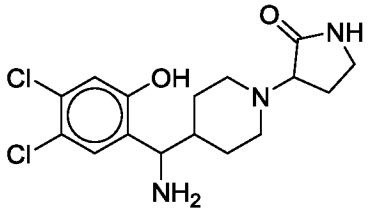
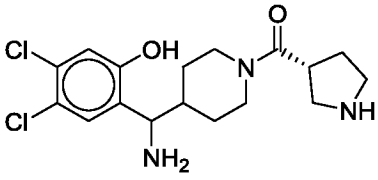
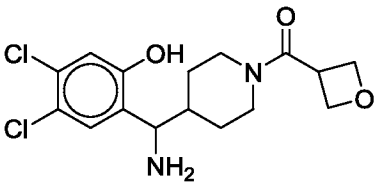
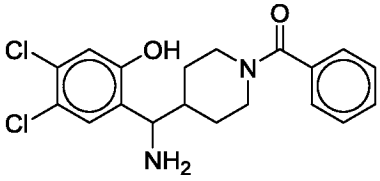
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
17		<30	*
18		<10	*
19		<10	<30
20		<0,5	<30
21		<10	<30
22		<10	*
23	 .ТФК	<10	*
24		<10	*

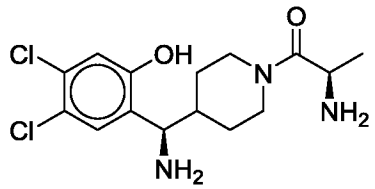
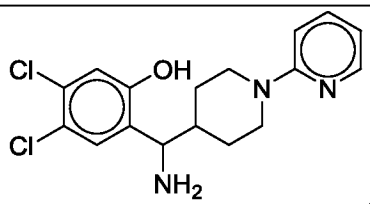
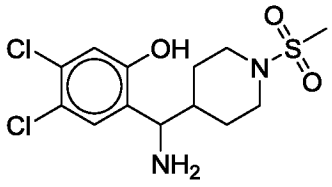
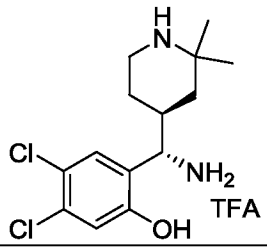
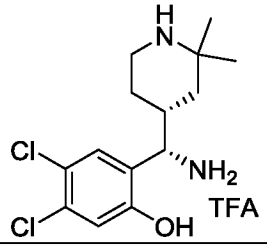
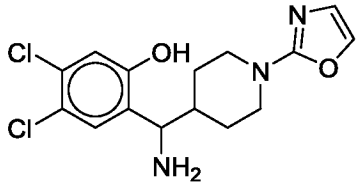
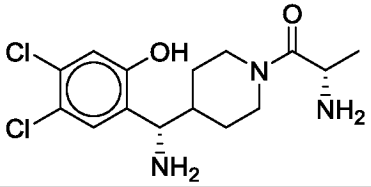
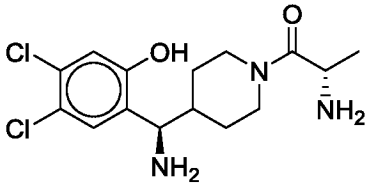
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
25		<10	*
26		<10	*
27	 .ТФК	<30	*
28		<30	*
29	 .ТФК	<10	*
30		<10	>30
31	 .ТФК	<10	>30

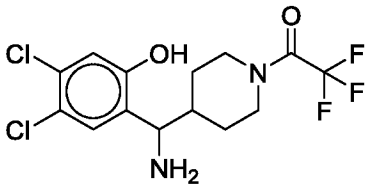
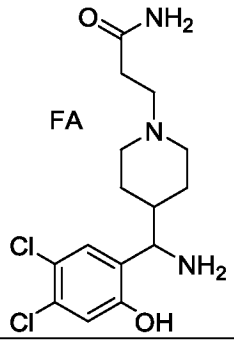
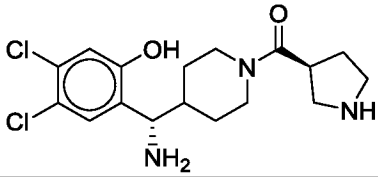
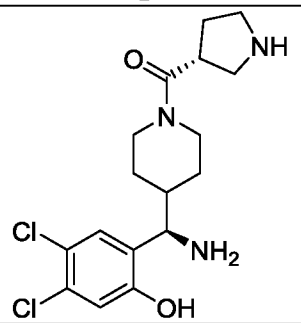
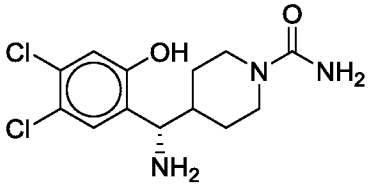
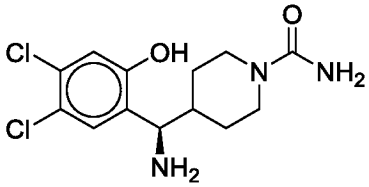
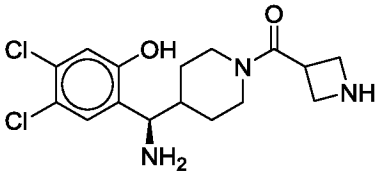
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
32		<10	>30
33		<10	>30
34		<30	>30
35		<10	*
36		<10	>30
37		<10	>30
38		<10	*
39		<10	>30

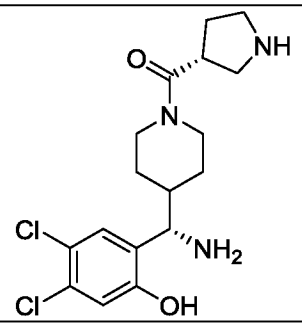
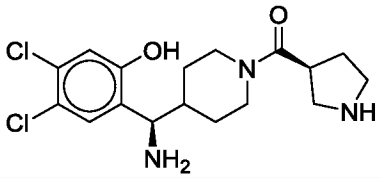
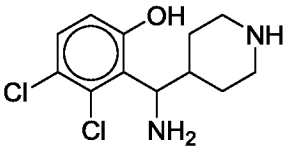
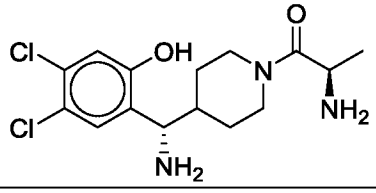
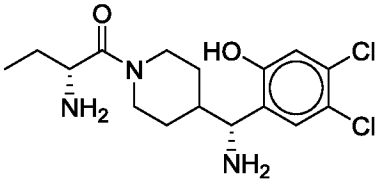
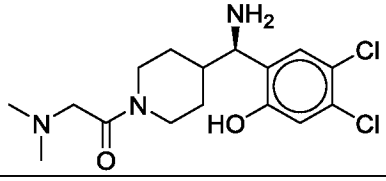
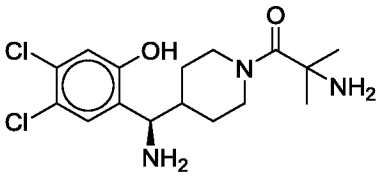
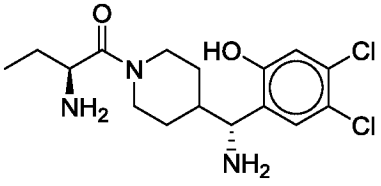
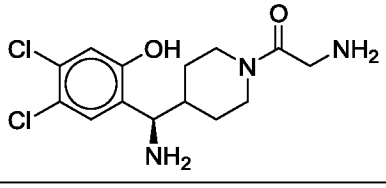
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
40		<30	*
41	 .ТФК	<10	*
42	 .ТФК	<10	>30
43	 .ТФК	<10	<30
44		<10	<30
45	 .ТФК	<10	<30
46		<10	<30
47		<0,5	>30
48	 .ТФК	<0,5	<30

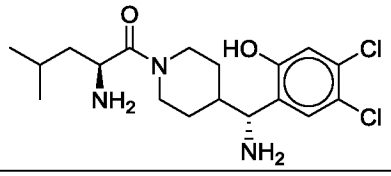
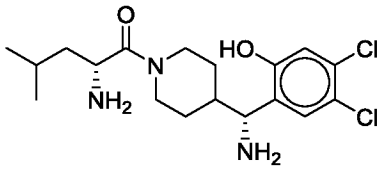
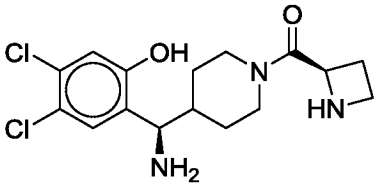
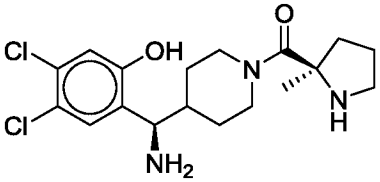
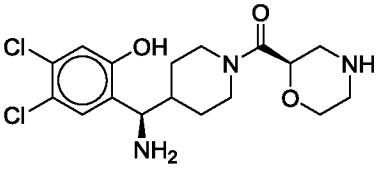
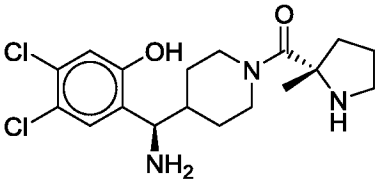
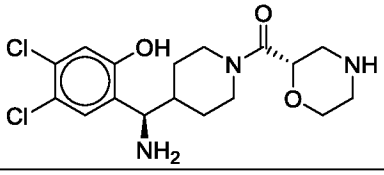
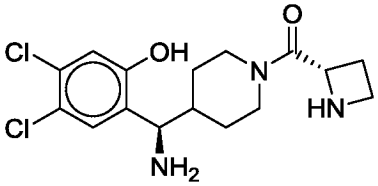
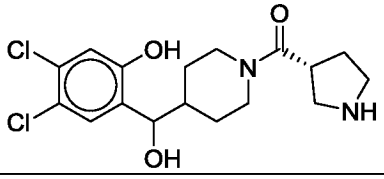
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
49	 .ТФК	<10	<30
50	 .ТФК	<0,5	>30
51	 .ТФК	<10	>30
52	 .ТФК	<10	>30
53		<0,5	>30
54	 ТФК	<0,5	>30
55		<10	*
56	 .ТФК	<10	<30
57		<10	*
58	 .ТФК	<10	*

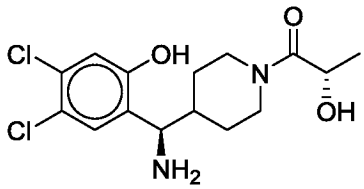
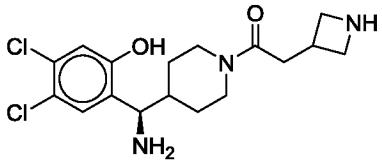
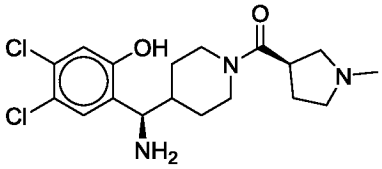
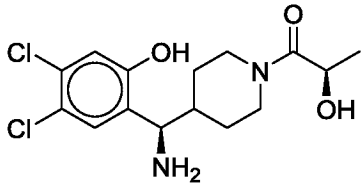
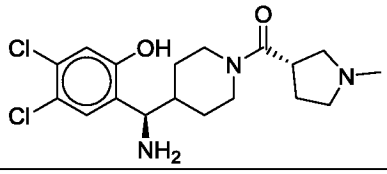
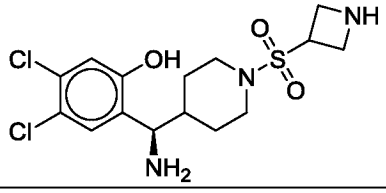
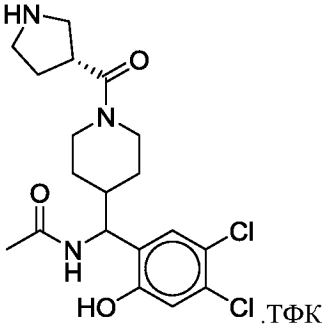
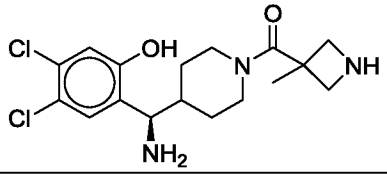
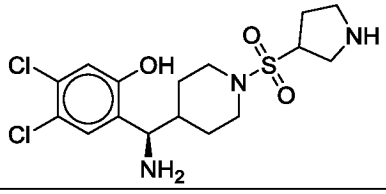
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
59	 .ТФК	<10	<30
60	 .ТФК	<30	>30
61	 .ТФК	<10	>30
62	 .ТФК	<10	*
63	 .ТФК	<0,5	>30
64		<10	*
65	 .ТФК	<10	*
66	 .ТФК	<0,5	>30
67		<0,5	<30
68	 .ТФК	<10	<30

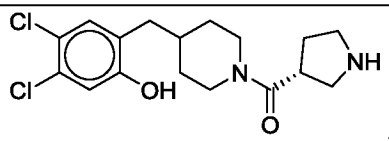
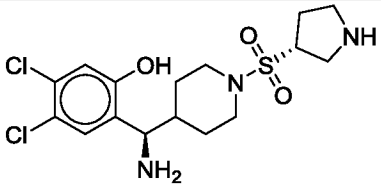
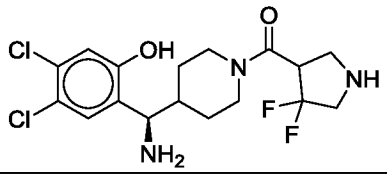
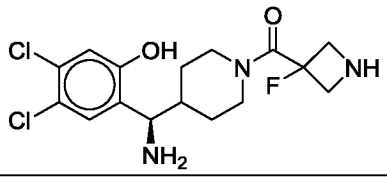
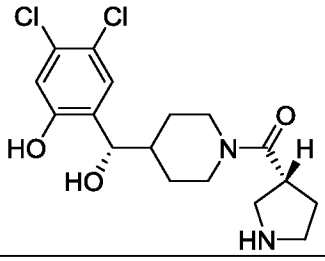
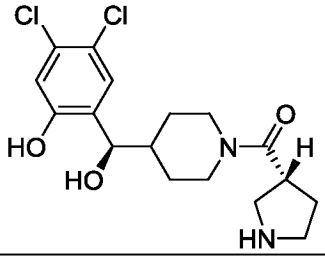
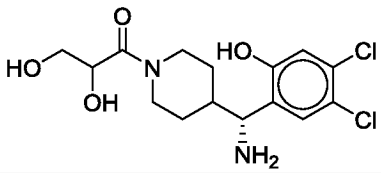
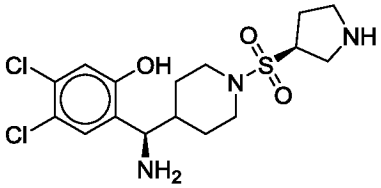
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
69		<0,5	>30
70	 .ТФК	<0,5	<30
71	 .ТФК	<10	*
72		<30	*
73		<10	*
74		<10	<30
75		<10	>30
76		<0,5	>30

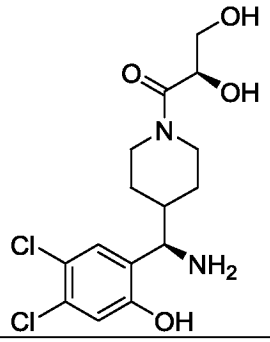
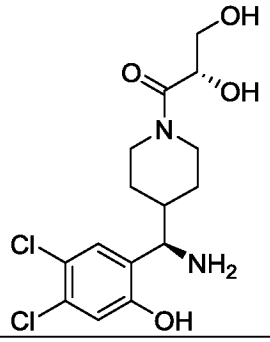
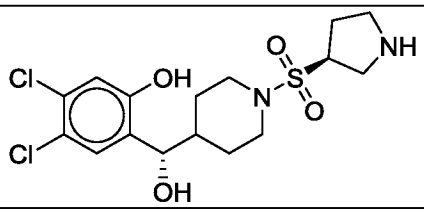
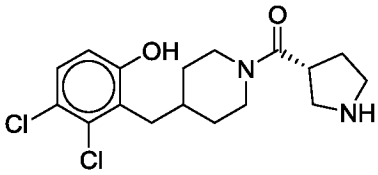
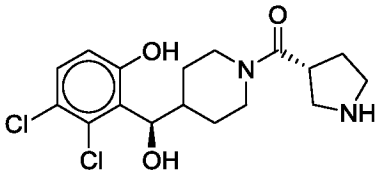
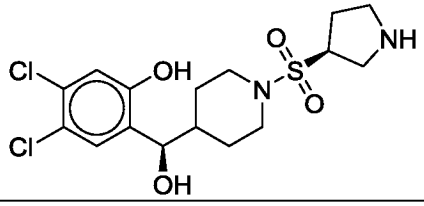
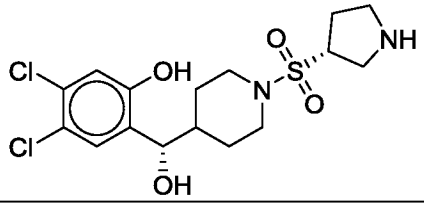
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
77	 .ТФК	<10	*
78		<10	*
79		<10	*
80		<0,5	>30
81		<0,5	>30
82		<10	>30
83	 .ТФК	<0,5	>30

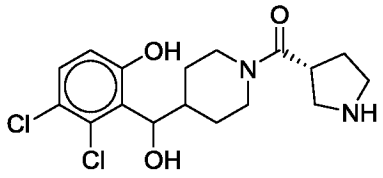
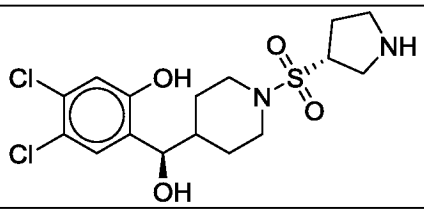
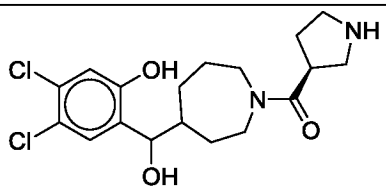
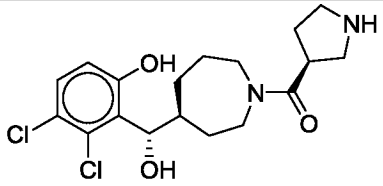
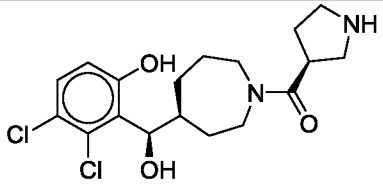
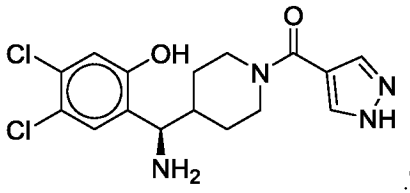
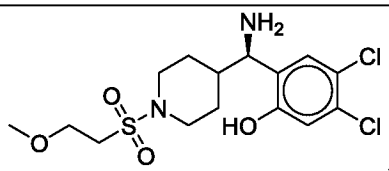
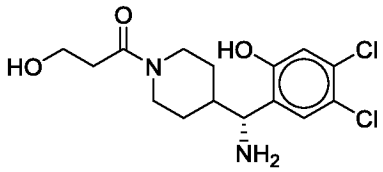
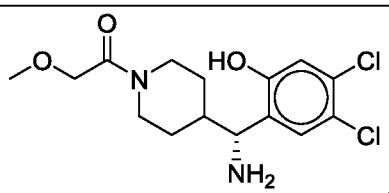
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
84		<10	*
85		<0,5	>30
86	 .2ТФК	<30	*
87		<10	*
88	 .ТФК	<0,5	*
89		<0,5	>30
90	 .ТФК	<0,5	*
91	 .ТФК	<0,5	*
92	 .ТФК	<0,5	>30

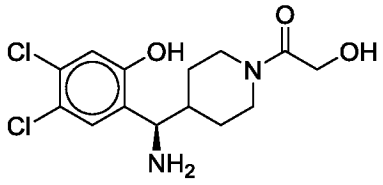
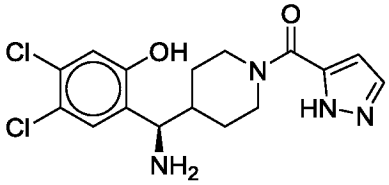
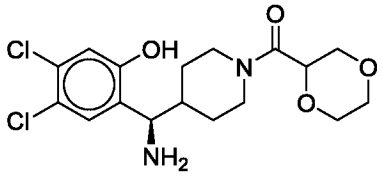
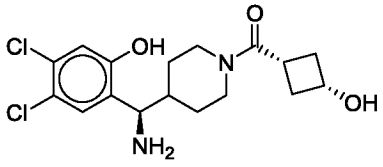
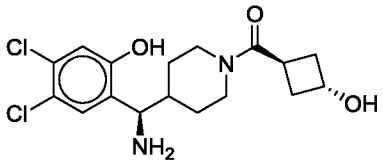
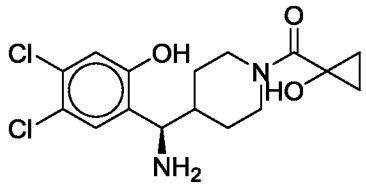
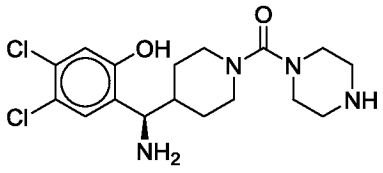
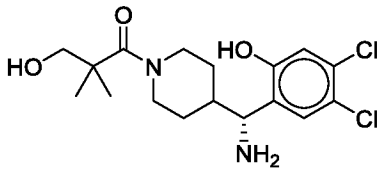
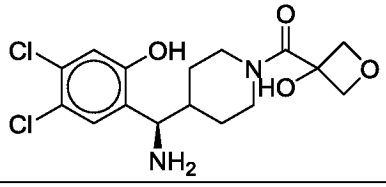
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
93		<10	*
94	 .ТФК	<0,5	*
95		<0,5	>30
96	 .ТФК	<0,5	>30
97	 .ТФК	<0,5	>30
98		<0,5	>30
99		<0,5	>30
100		<0,5	>30
101		<0,5	>30

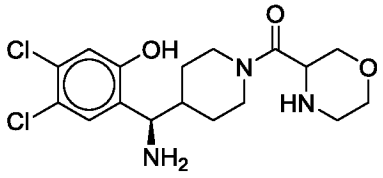
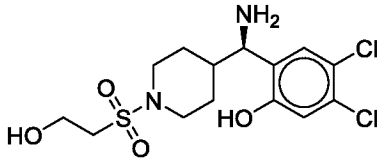
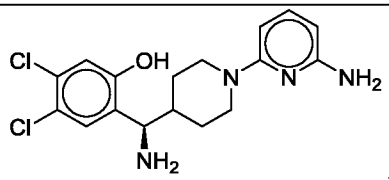
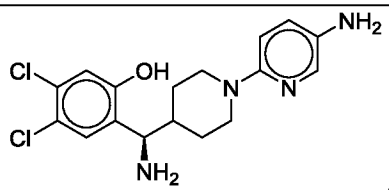
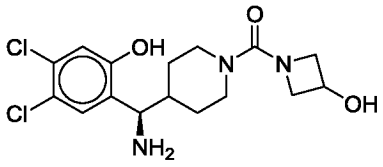
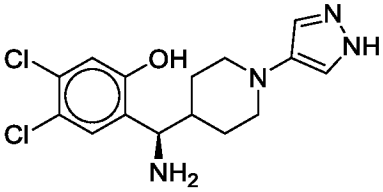
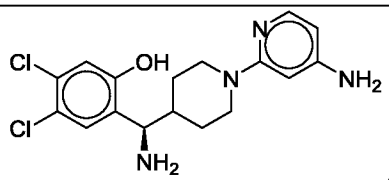
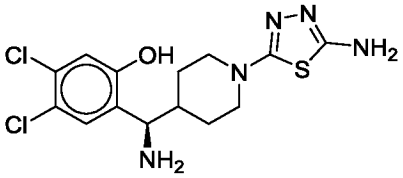
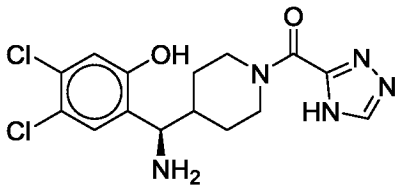
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
102		<0,5	>30
103	 .ТФК	<0,5	>30
104		<0,5	>30
105		<10	>30
106		<0,5	>30
107		<0,5	>30
108	 .ТФК	<10	*
109		<0,5	>30
110		<0,5	>30

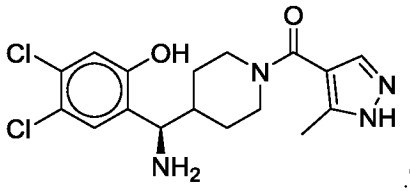
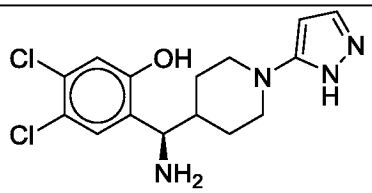
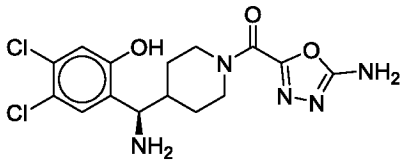
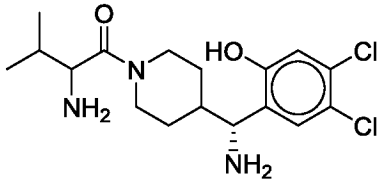
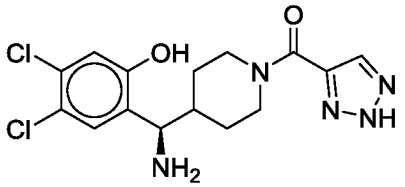
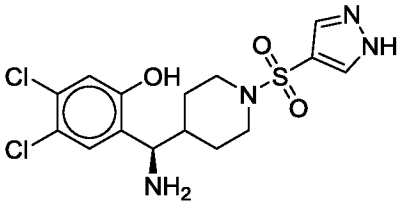
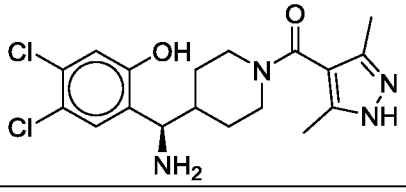
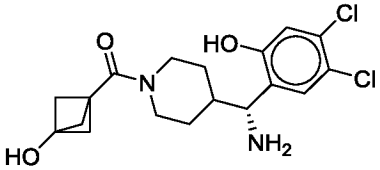
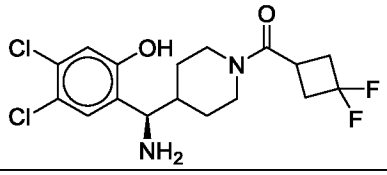
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
111	 .ТФК	<0,5	<30
112		<0,5	>30
113		<10	*
114		<0,5	>30
115		<0,5	>30
116		<0,5	>30
117		<0,5	>30
118		<0,5	>30

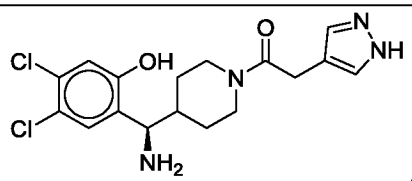
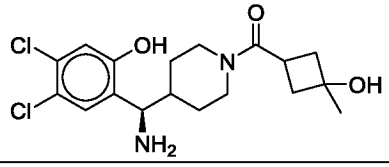
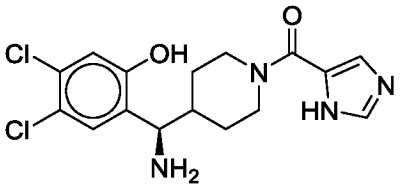
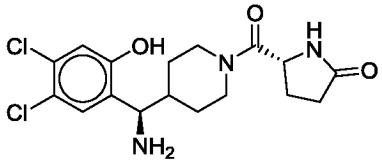
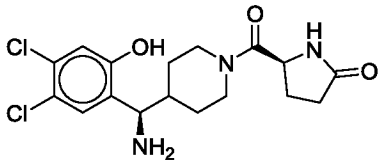
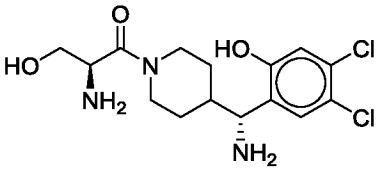
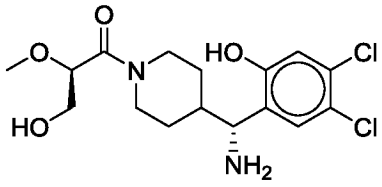
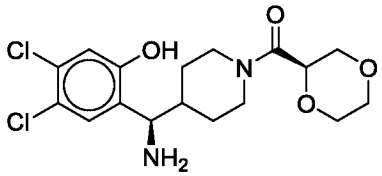
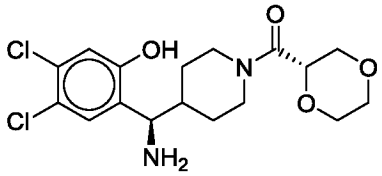
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
119		<0,5	>30
120		<0,5	>30
121		<0,5	>30
122	 .ТФК	<0,5	<30
123	 .ТФК	<0,5	>30
124		<0,5	*
125		<10	*

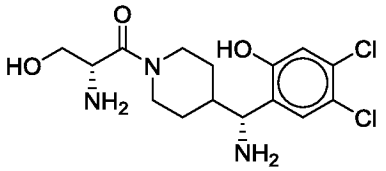
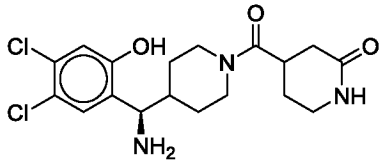
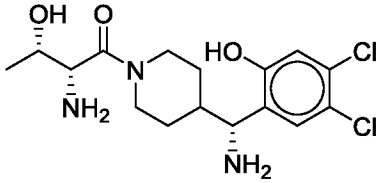
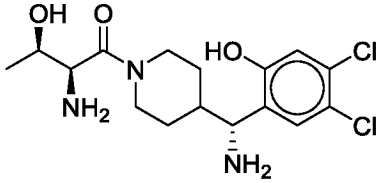
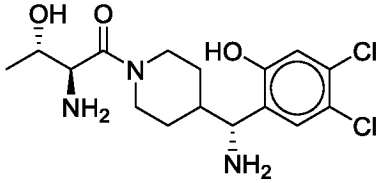
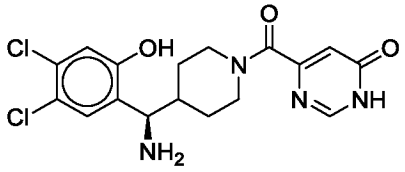
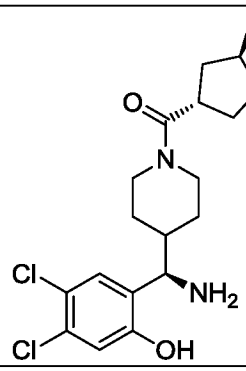
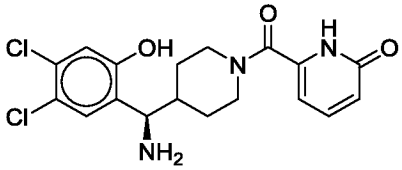
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
126	 .ТФК	<10	>30
127		<0,5	*
128		<10	*
129	 .ТФК	<10	*
130	 .ТФК	<10	*
131	 .ТФК	<0,5	>30
132	 .ТФК	<10	<30
133	 .ТФК	<0,5	>30
134	 .ТФК	<0,5	<30

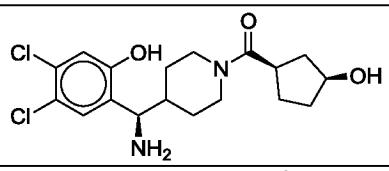
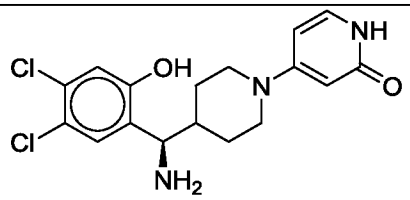
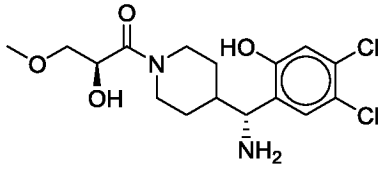
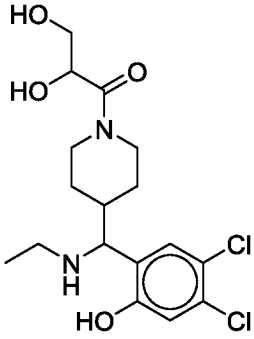
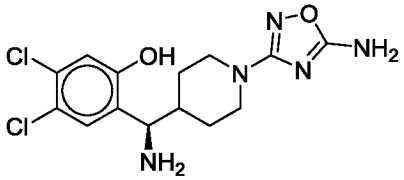
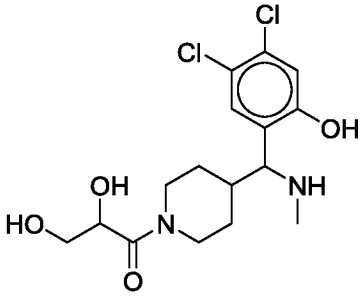
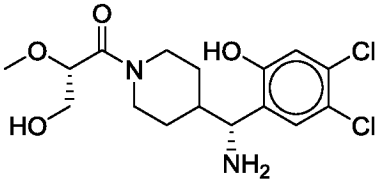
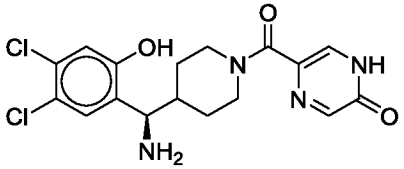
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
135	 .ТФК	<0,5	>30
136	 .ТФК	<10	>30
137	 .ТФК	<0,5	<30
138	 .ТФК	<10	>30
139	 .ТФК	<0,5	>30
140	 .ТФК	<10	<30
141	 .ТФК	<0,5	>30
142	 .ТФК	<10	<30
143		<10	>30

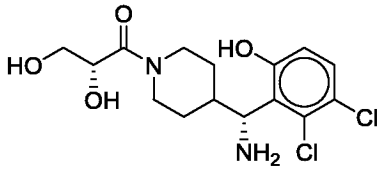
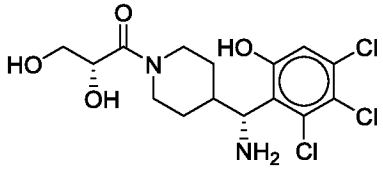
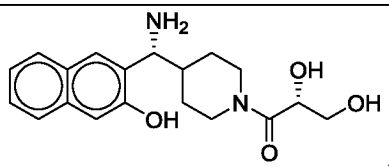
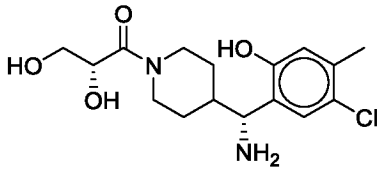
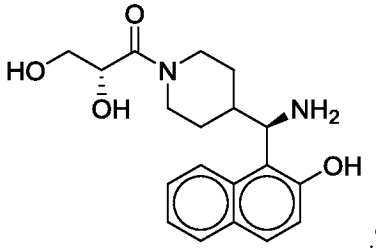
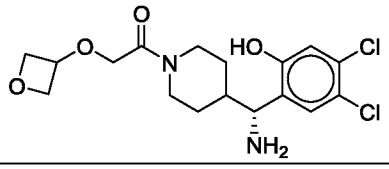
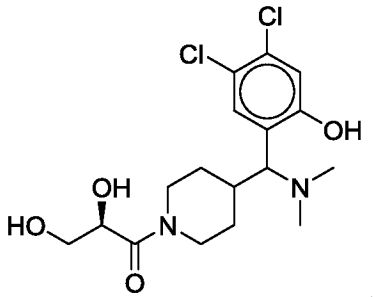
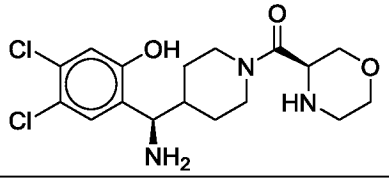
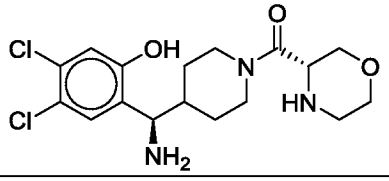
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
144	 .ТФК	<10	>30
145	 .ТФК	<0,5	<30
146	 .ТФК	<10	<30
147	 .ТФК	<0,5	<30
148	 .ТФК	<0,5	>30
149	 .ТФК	<10	<30
150	 .ТФК	<0,5	<30
151	 .ТФК	<10	<30
152	 .ТФК	<10	>30

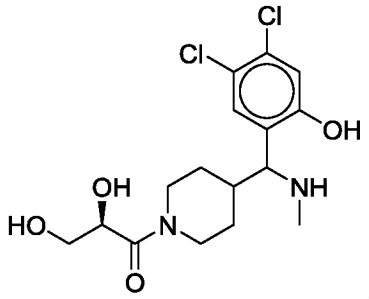
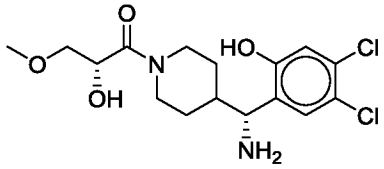
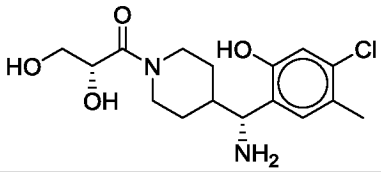
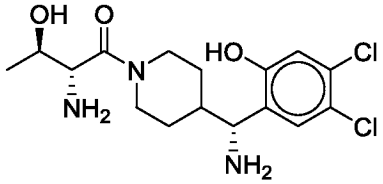
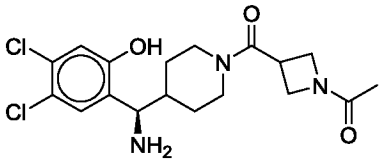
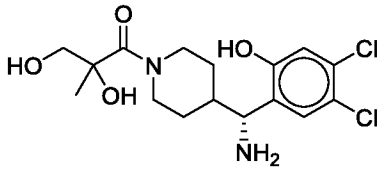
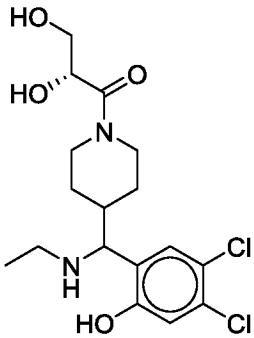
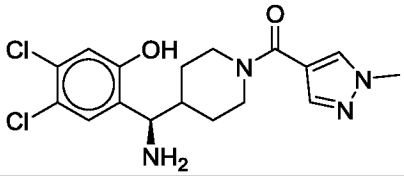
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
153	 .ТФК	<0,5	>30
154	 .ТФК	<10	>30
155	 .ТФК	<10	>30
156	 .ТФК	<10	>30
157	 .ТФК	<0,5	>30
158	 .ТФК	<10	<30
159		<10	>30
160	 .ТФК	<10	<30
161		<10	<30

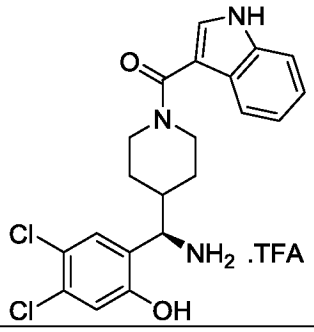
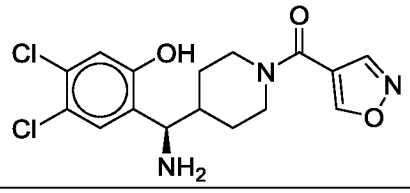
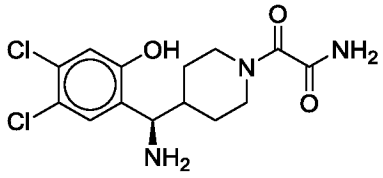
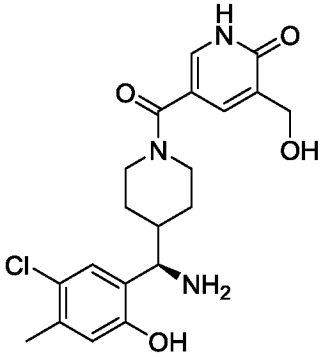
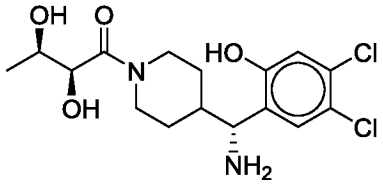
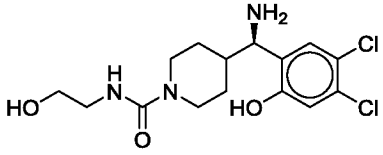
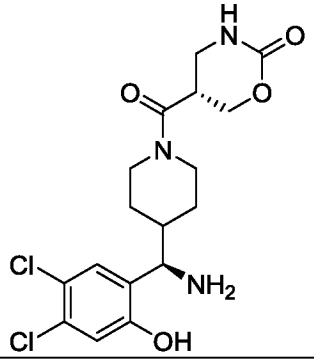
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
162	 .ТФК	<0,5	>30
163		<10	>30
164	 .HCOOH	<10	>30
165	 .ТФК	<0,5	>30
166	 .ТФК	<10	>30
167		<0,5	>30
168	 .ТФК	<0,5	>30
169	 .ТФК	<10	<30
170	 .ТФК	<10	<30

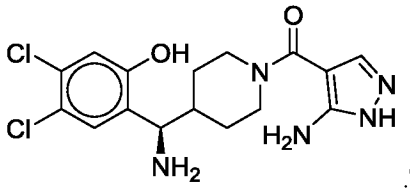
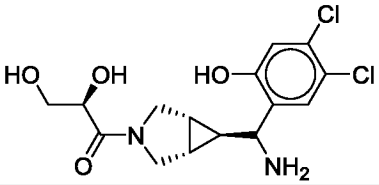
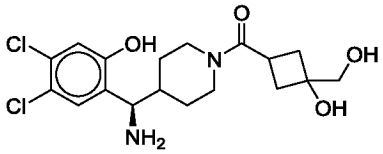
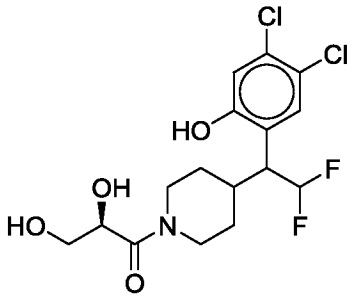
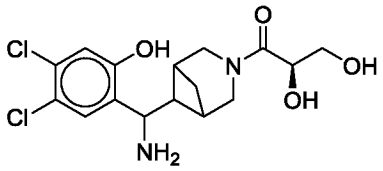
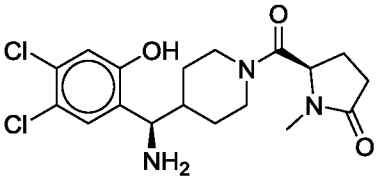
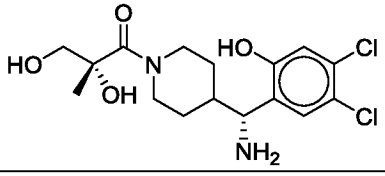
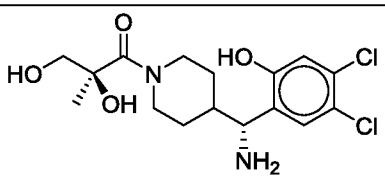
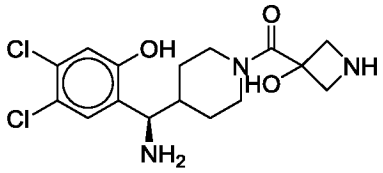
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
171		<0,5	>30
172	 .ТФК	<10	>30
173	 .2ТФК	<0,5	>30
174	 .2ТФК	<10	>30
175	 .2ТФК	<0,5	>30
176	 .ТФК	<10	>30
177		<10	<30
178	 соль муравьиной кислоты	<0,5	>30

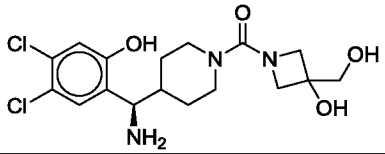
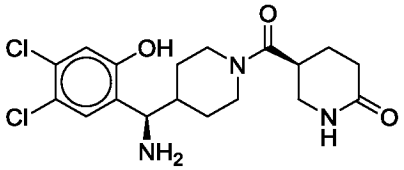
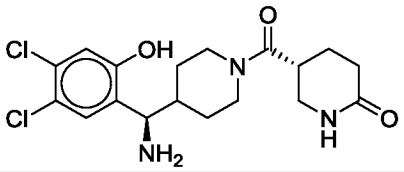
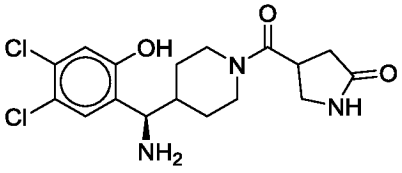
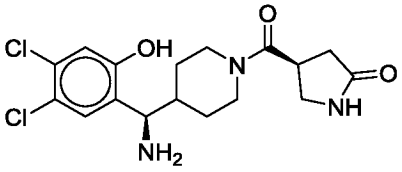
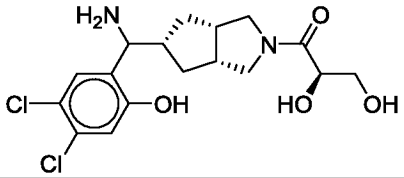
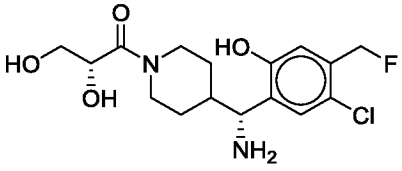
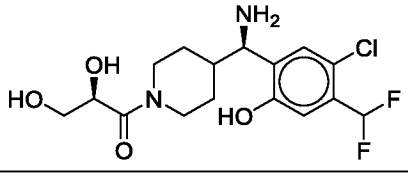
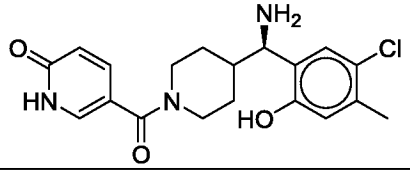
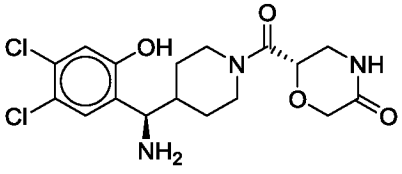
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
179		<0,5	<30
180	 .ТФК	<0,5	>30
181	 .ТФК	<0,5	>30
182	 .ТФК	<10	*
183		<0,5	<30
184	 .ТФК	<10	*
185	 .ТФК	<10	>30
186		<0,5	>30

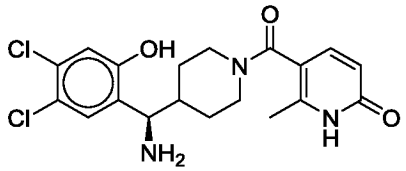
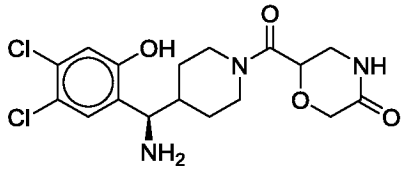
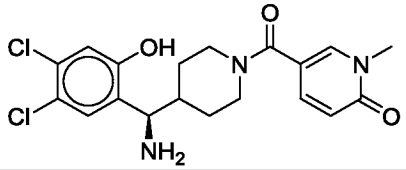
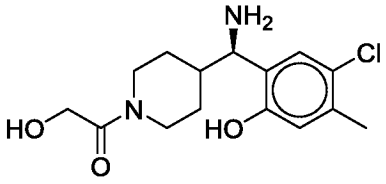
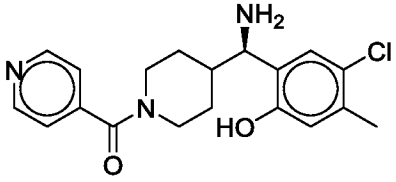
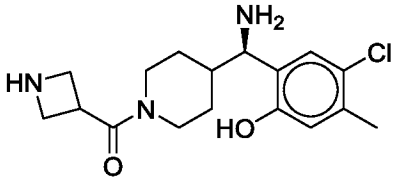
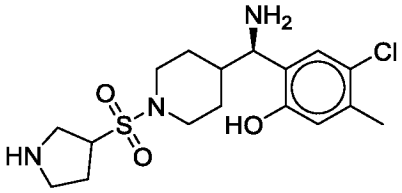
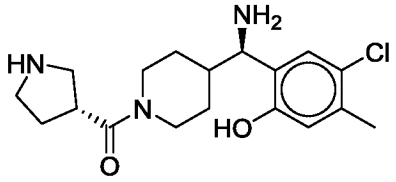
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
187	 .ТФК	<10	*
188	 .ТФК	<10	>30
189	 .ТФК	<0,5	>30
190	 .ТФК	<0,5	>30
191	 .ТФК	<10	>30
192		<0,5	>30
193	 .ТФК	<30	*
194		<0,5	>30
195		<0,5	>30

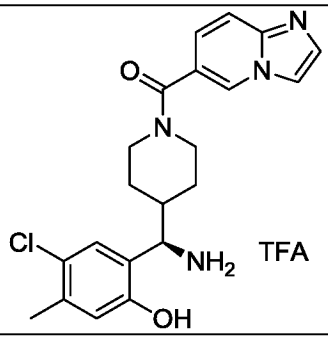
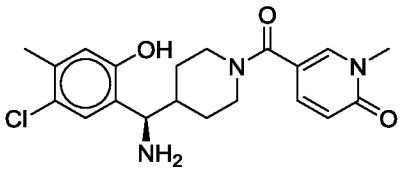
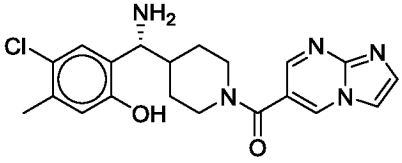
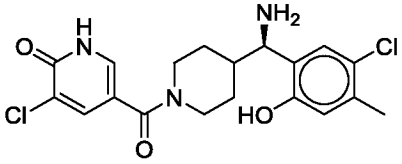
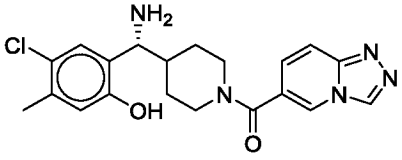
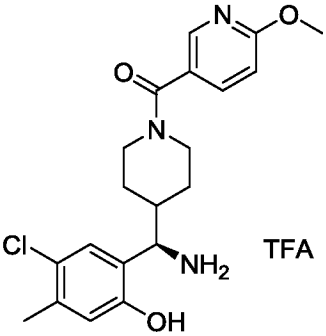
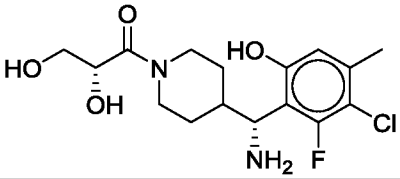
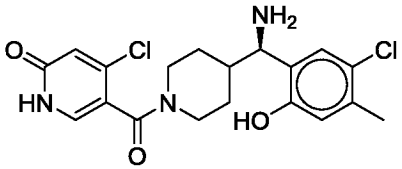
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
196	 .ТФК	<10	>30
197	 .ТФК	<10	>30
198		<10	>30
199	 .ТФК	<0,5	>30
200		<10	>30
201	 .ТФК	<10	>30
202	 .ТФК	<30	*
203		<0,5	<30

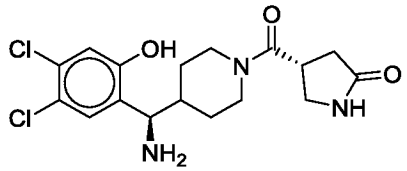
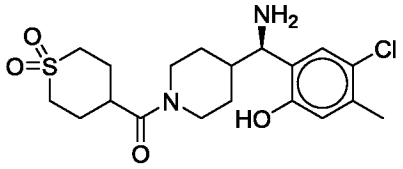
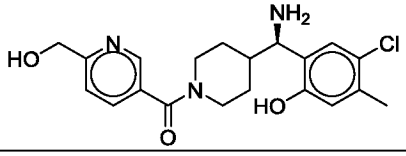
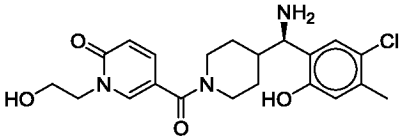
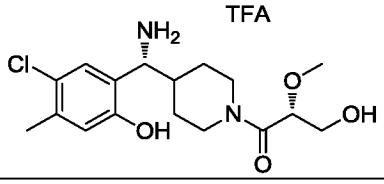
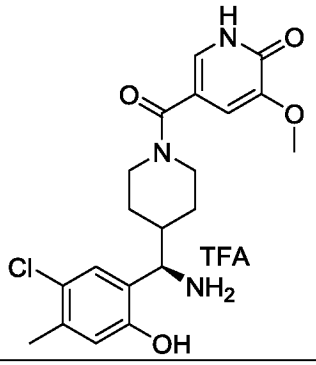
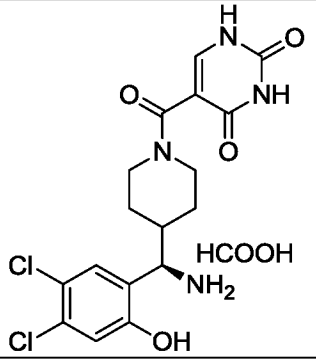
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
204		<10	<30
205		<0,5	>30
206	 .ТФК	<0,5	>30
207		<0,5	>30
208	 .ТФК	<0,5	>30
209	 .ТФК	<0,5	>30
210		<0,5	>30

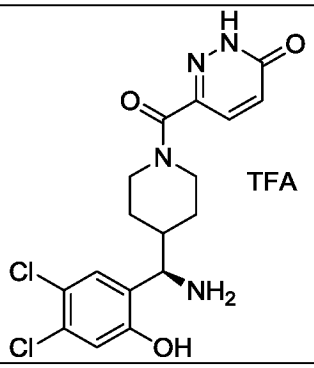
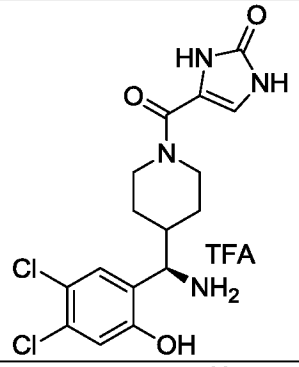
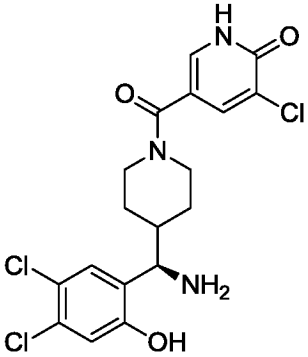
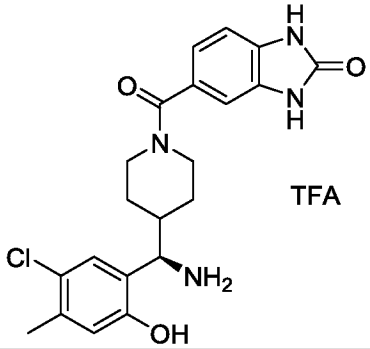
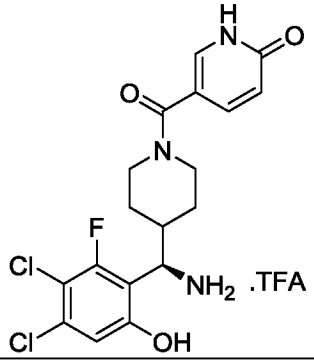
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
211	 .ТФК	<0,5	>30
212		*	*
213	 .ТФК	<0,5	>30
214		*	*
215	 .ТФК	*	*
216		<10	>30
217		<10	>30
218		<10	>30
219	 .ТФК	<0,5	>30

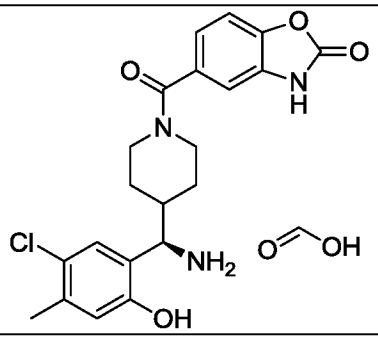
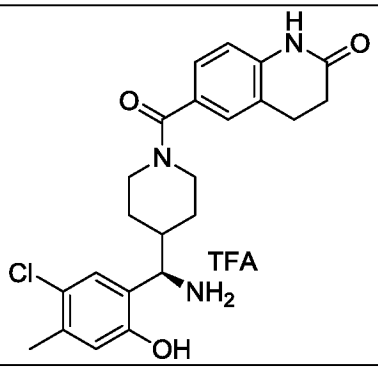
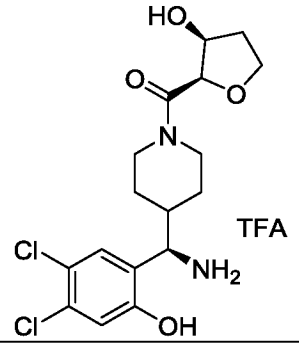
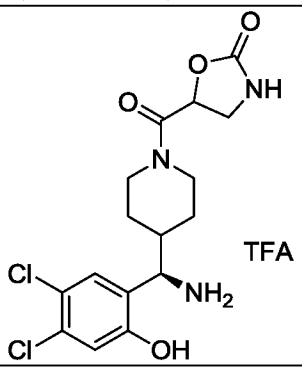
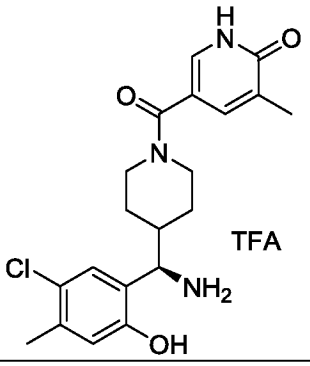
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
220		<0,5	>30
221		<0,5	>30
222		<0,5	>30
223	 .ТФК	<0,5	>30
224	 .ТФК	<0,5	>30
225		<10	*
226	 .ТФК	<0,5	>30
227	 .ТФК	<0,5	*
228		<0,5	>30
229	 .ТФК	<10	*

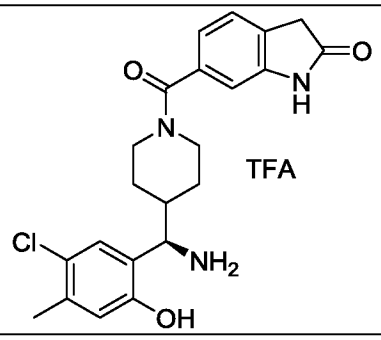
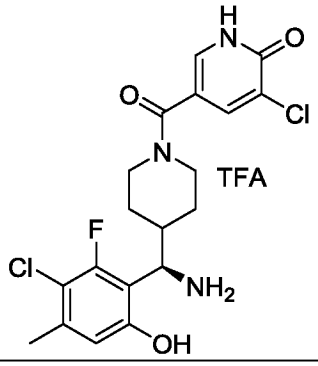
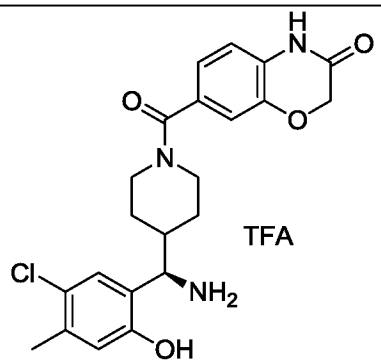
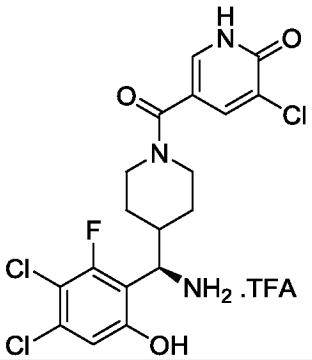
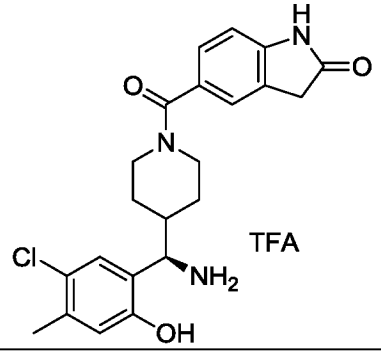
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
230		<10	*
231		<0,5	>30
232		<0,5	>30
233	 .ТФК	<0,5	>30
234	 .ТФК	<0,5	*
235	 .ТФК	<0,5	>30
236	 .ТФК	<0,5	>30
237	 .ТФК	<0,5	>30

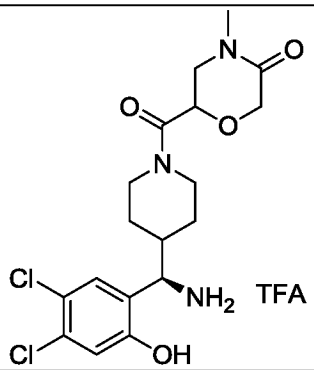
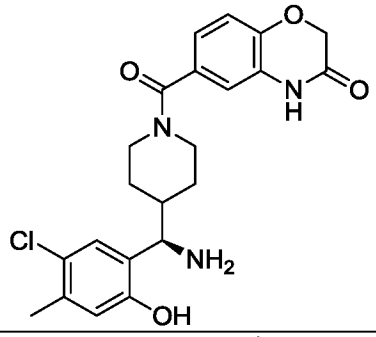
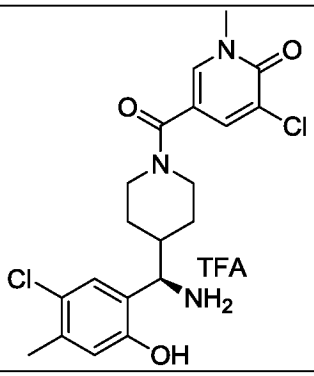
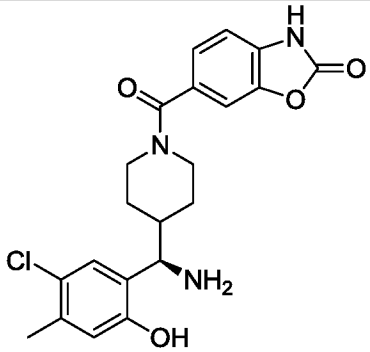
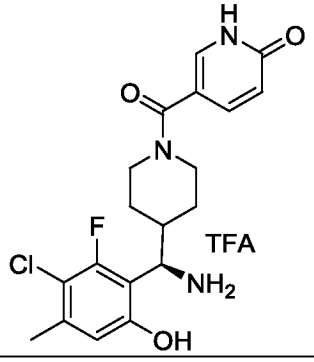
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
238		<0,5	<30
239	 .ТФК	<0,5	>30
240	 .ТФК	<0,5	>30
241	 .ТФК	<0,5	>30
242	 .ТФК	<0,5	>30
243		<0,5	<30
244		<0,5	>30
245	 .ТФК	<0,5	>30

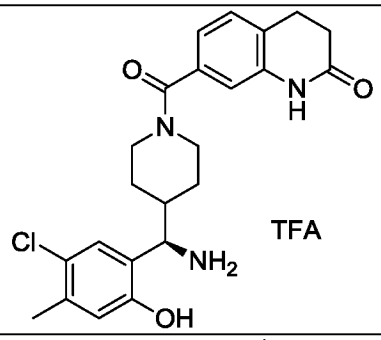
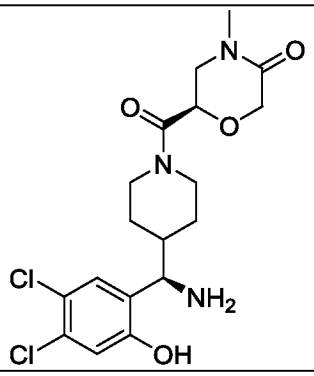
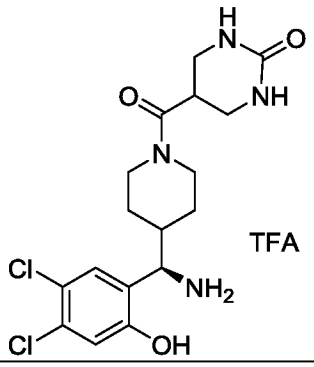
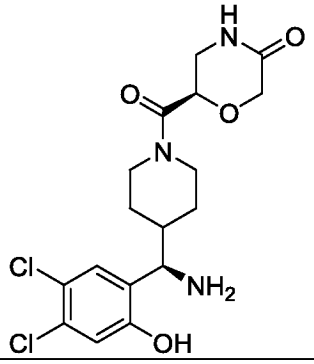
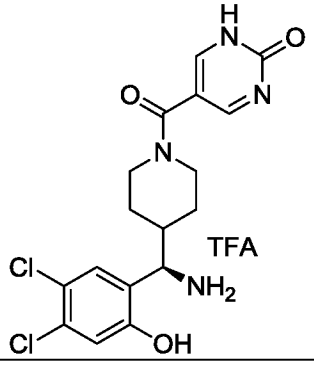
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
246		<0,5	>30
247	 .ТФК	<0,5	>30
248		<0,5	>30
249	 .ТФК	<0,5	>30
250		<0,5	*
251		<0,5	*
252		<0,5	*

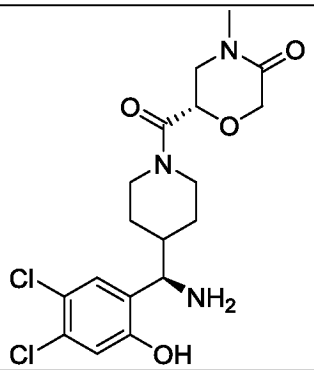
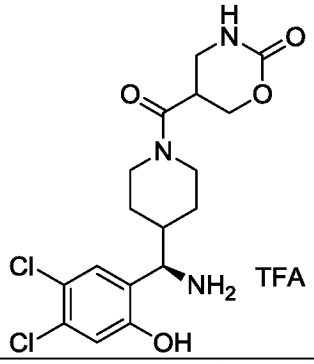
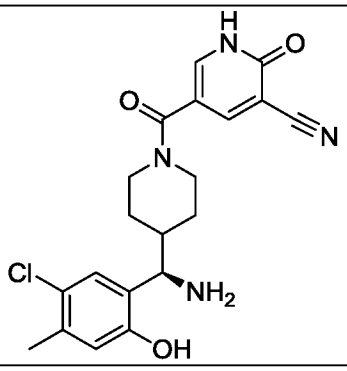
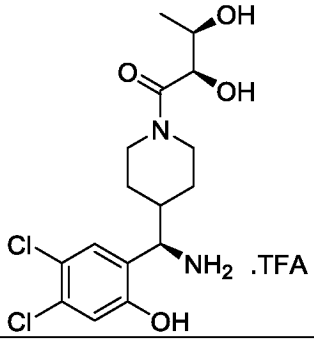
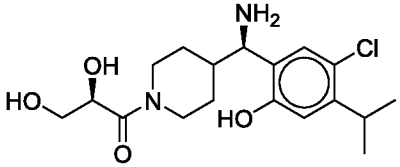
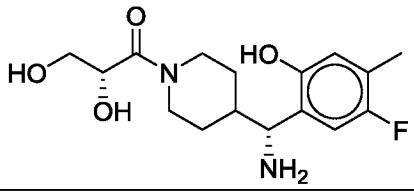
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
253		<0,5	*
254		<0,5	*
255		<0,5	*
256		<0,5	*
257		<0,5	>30

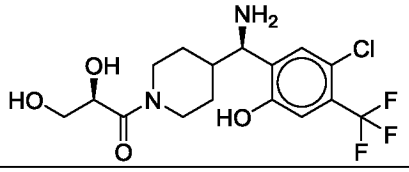
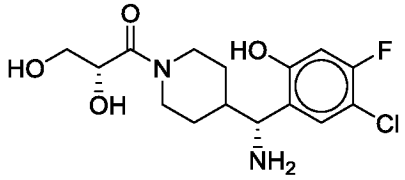
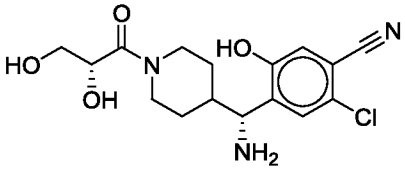
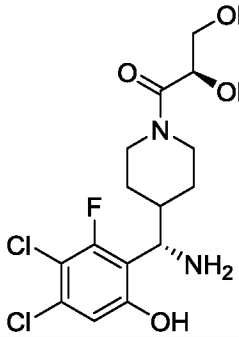
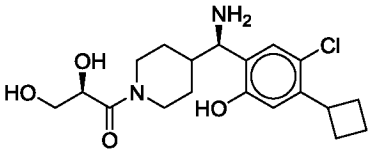
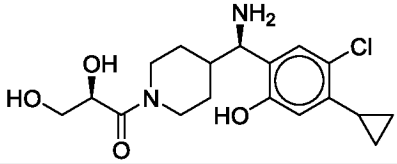
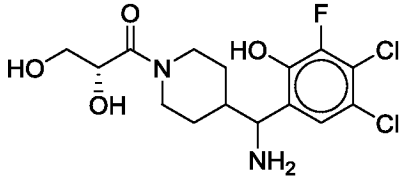
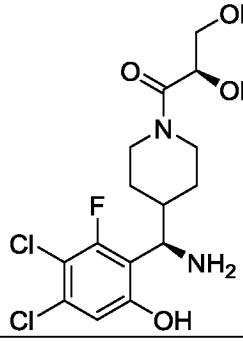
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
258		<0,5	*
259		<0,5	*
260		<0,5	>30
261		<0,5	*
262		<0,5	>30

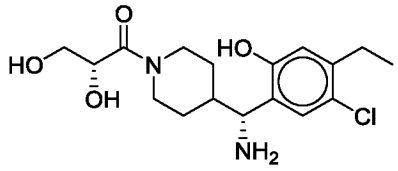
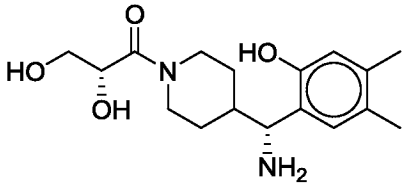
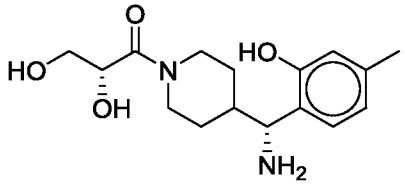
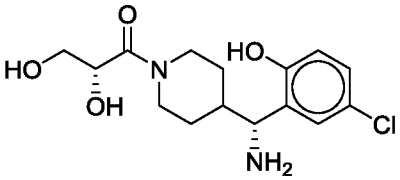
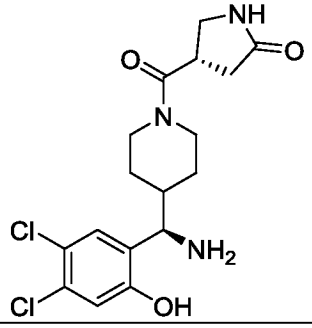
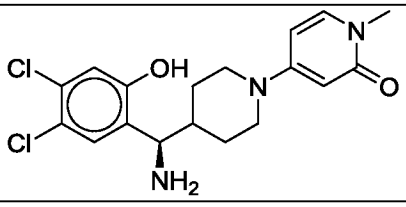
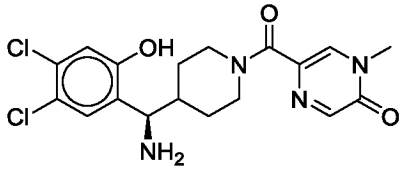
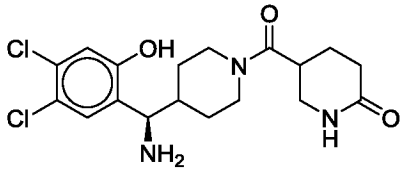
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
263		<0,5	*
264		<10	>30
265		<0,5	*
266		<0,5	*
267		<0,5	*

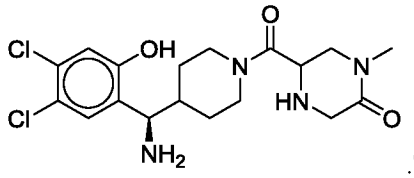
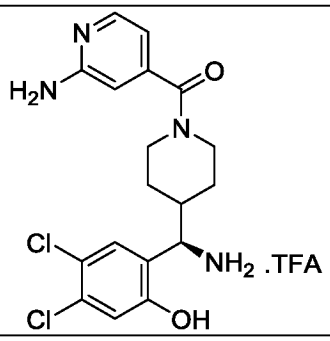
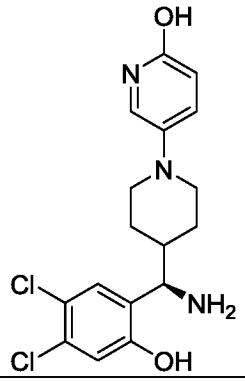
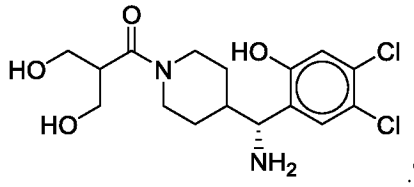
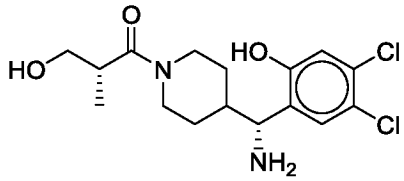
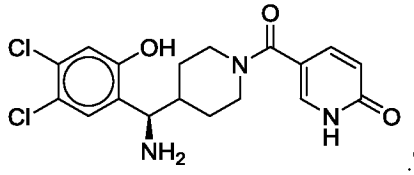
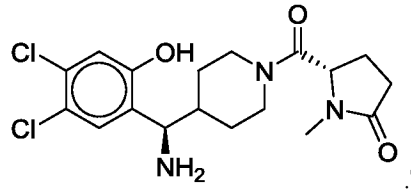
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
268		<0,5	*
269		<10	*
270		<0,5	*
271		<10	*
272		<0,5	>30

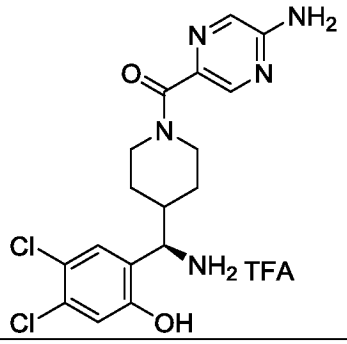
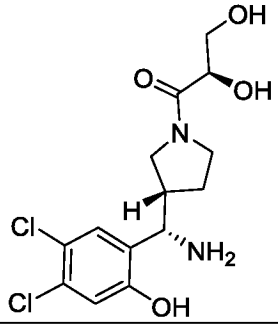
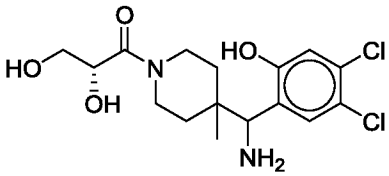
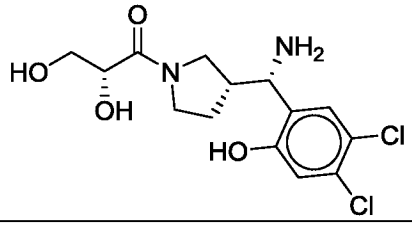
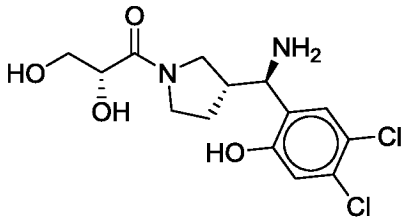
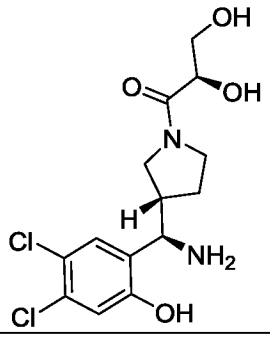
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
273		<10	*
274		<0,5	*
275		<0,5	>30
276		<0,5	>30
277		<0,5	>30

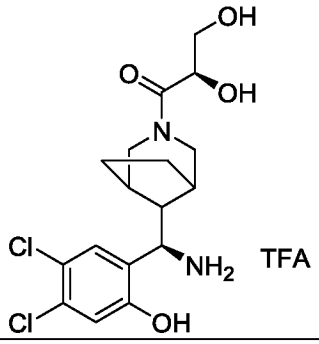
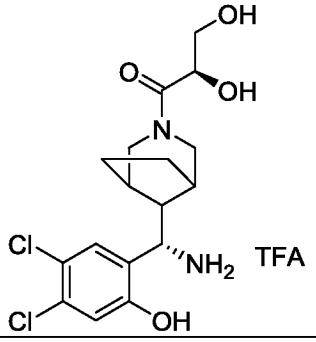
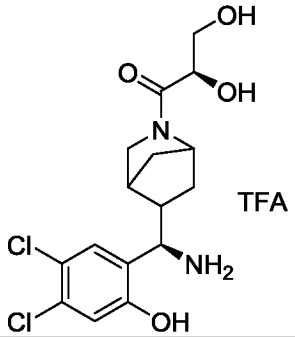
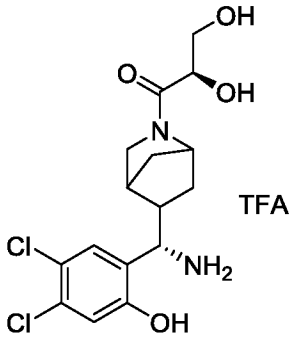
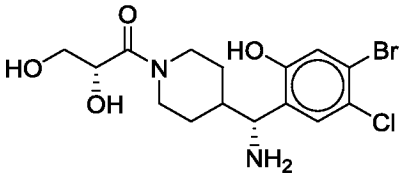
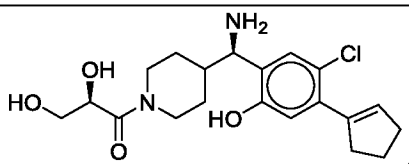
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
278		<10	*
279		<0,5	>30
280		<0,5	>30
281		<0,5	>30
282		<30	*
283		<10	>30

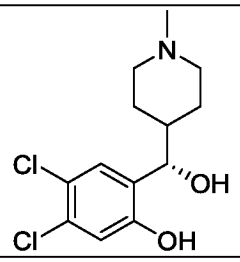
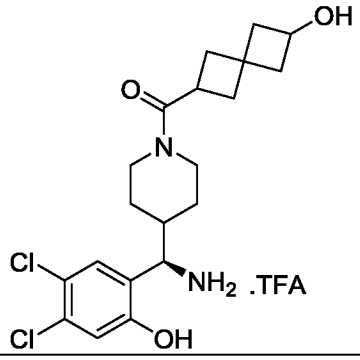
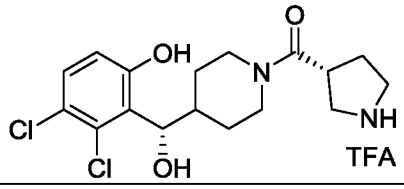
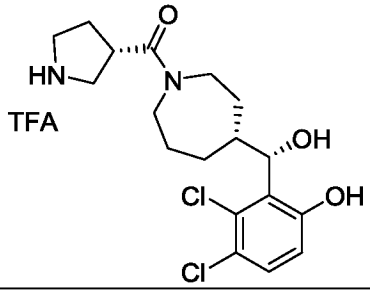
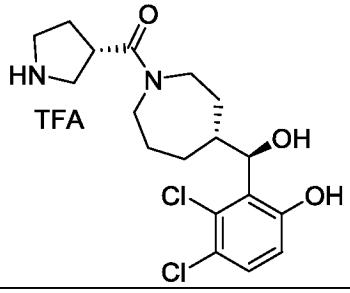
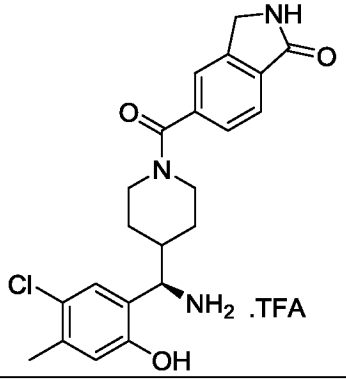
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
284		<10	>30
285	 .ТФК	<10	*
286	 .ТФК	<10	*
287		<10	*
288	 .ТФК	<30	*
289		<0,5	>30
290	 .ТФК	<10	*
291		<0,5	>30

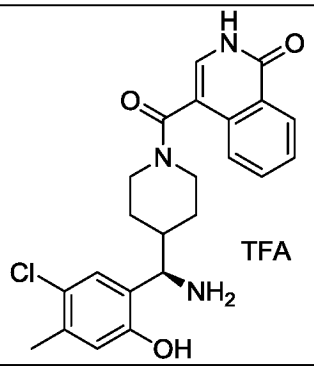
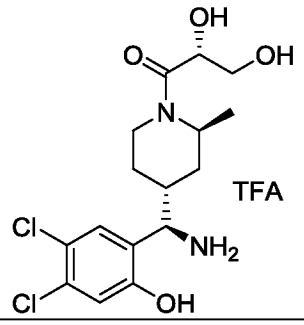
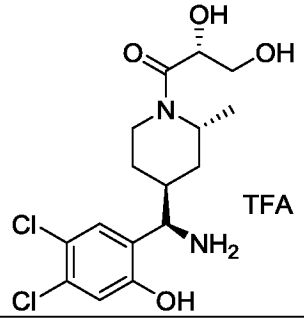
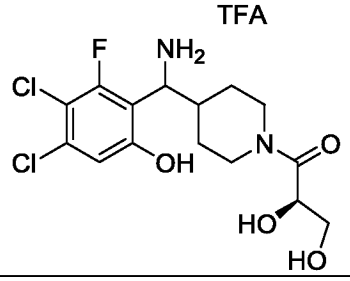
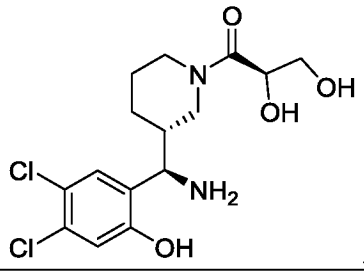
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
292	 .ТФК	<0,5	>30
293	 .ТФК	<0,5	>30
294	 .ТФК	<10	*
295		<10	*
296		<0,5	>30
297		<0,5	<30
298	 .ТФК	<0,5	<30
299	 .ТФК	<0,5	>30

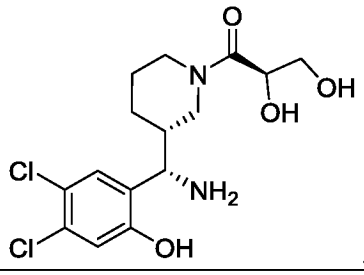
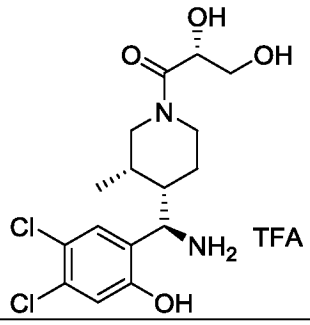
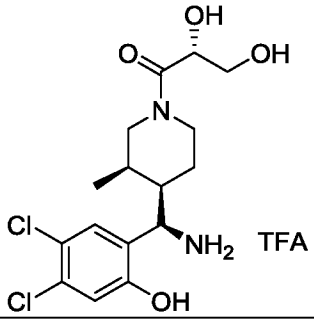
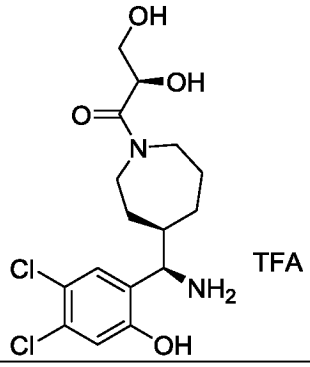
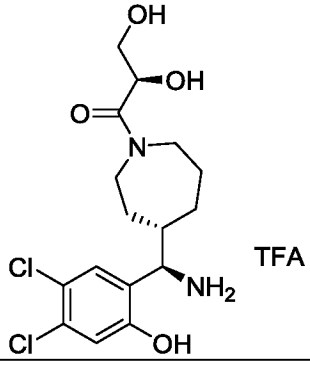
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
300	 .ТФК	<0,5	>30
301		<0,5	>30
302		<10	>30
303	 .ТФК	<0,5	>30
304		<0,5	>30
305	 .ТФК	<0,5	>30
306	 .ТФК	<0,5	>30

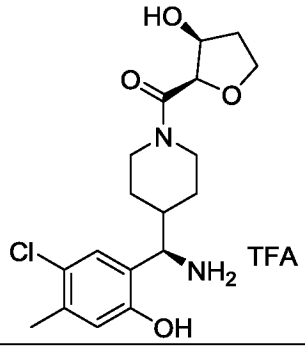
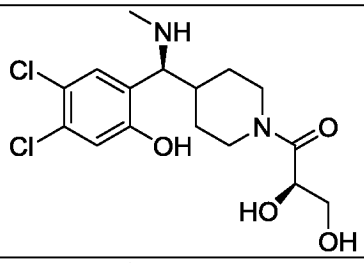
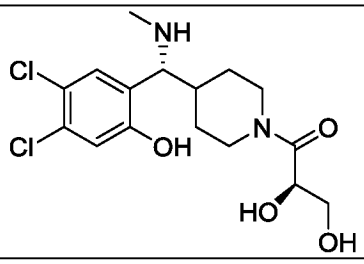
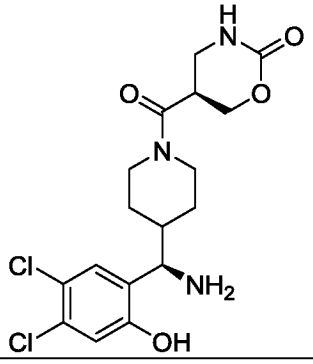
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
307		<10	*
308		<10	*
309	 .ТФК	<10	*
310		<10	*
311		<10	*
312		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
313		<10	*
314		<30	*
315		<10	*
316		<10	*
317	 .ТФК	<0,5	>30
318	 .ТФК	<30	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
319		<10	*
320		<10	<30
321		<10	*
322		<10	*
323		<10	*
324		<0,5	>30

Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
325		<0,5	*
326		<0,5	>30
327		<10	>30
328		<0,5	>30
329		<10	*

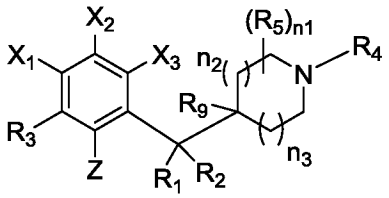
Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
330	 .ТФК	>10	*
331		<0,5	>30
332		<0,5	>30
333		<10	*
334		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_ИК$_{50}$ (μмоль/л)	hERG_ИК$_{50}$(μмоль/л)
335		<0,5	>30
336		<10	*
337		<10	*
338		<0,5	>30

*Не проверено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль,



I ;

в котором:

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C=O)R_a$;

X_1 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом, циклоалкенилом или галогенированным циклоалкилом;

X_2 является H, галогеном, CN, алкилом, галогенированным алкилом, циклоалкилом или галогенированным циклоалкилом;

X_3 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом;

или X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

или X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_3 является H, галогеном или алкилом;

или X_1 и R_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, совместно образуют необязательно замещенный 6-членный арил;

R_1 и R_2 каждый независимо является H, алкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, или $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$; или R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо;

R_4 является H, алкилом, галогенированным алкилом, необязательно замещенным циклоалкилом, $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$,

$(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкилом-алкилом;

в каждом случае R_5 независимо является H, алкилом, циклоалкилом или оксогруппой;

или две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо;

или две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода;

в каждом случае R_6 и R_7 независимо являются H, алкилом или циклоалкилом;

в каждом случае R_a и R_b независимо являются H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом; или R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_c и R_d независимо являются H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых самостоятельно является галогеном, OR_8 или $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом; или R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0

до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

в каждом случае R_8 независимо является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом; или две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3-х дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

R_9 является H, алкилом, галогеном или $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$;

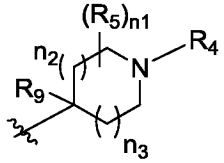
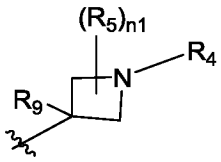
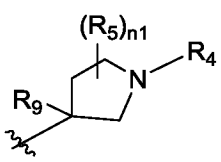
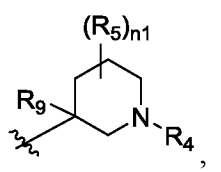
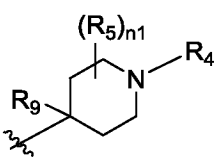
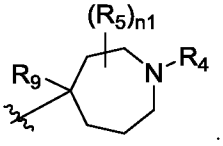
алкил, циклоалкил, спироалкил, бициклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, R_b, R_c и R_d в соответствующих случаях необязательно замещены 1-4 заместителями, каждый из которых самостоятельно выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)C_{1-4}$алкила, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы в зависимости от валентности;

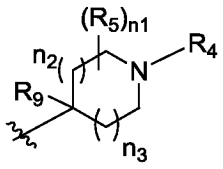
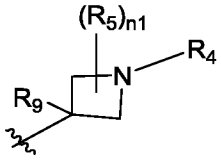
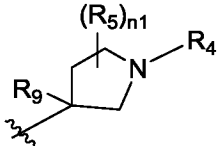
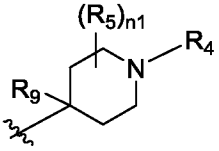
в каждом случае n_1 независимо является целым числом от 0 до 3 в зависимости от валентности;

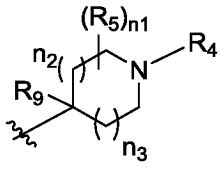
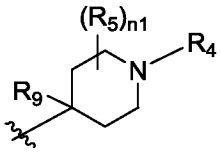
в каждом случае n_2 и n_3 независимо являются целыми числами от 0 до 2; и

в каждом случае n_4 независимо является целым числом от 0 до 3.

2. Соединение по п. 1, в котором n_2 и n_3 в каждом случае независимо являются целыми числами от 0 до 1.

3. Соединение по п. 1, в котором фрагмент формулы  имеет структуру  ,  ,  ,  или  .

4. Соединение по п. 1, в котором фрагмент формулы  имеет структуру  ,  или  .

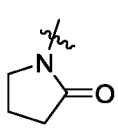
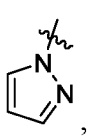
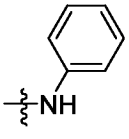
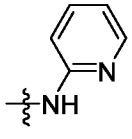
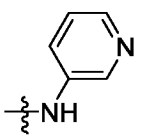
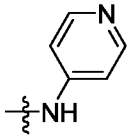
5. Соединение по п. 1, в котором фрагмент формулы  имеет структуру  .

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются H или алкилом.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$ или $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$.

8. Соединение по п. 7, в котором, как минимум, в одном из случаев R_1 и R_2 являются OR_a или NR_aR_b.

9. Соединение по любому из пунктов 1-5, в котором R_1, R_2 и атом углерода, с которым они связаны, совместно образуют 3-5-членное углеродное кольцо.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором каждый из R_1 и R_2 по отдельности является H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, NHMe, NMe_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me,  ,  ,  ,  ,  или  .

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R_4 является H, алкилом, галогенированным алкилом или циклоалкилом.

12. Соединение по п. 11, в котором R_4 является H, Me или фторированным этилом.

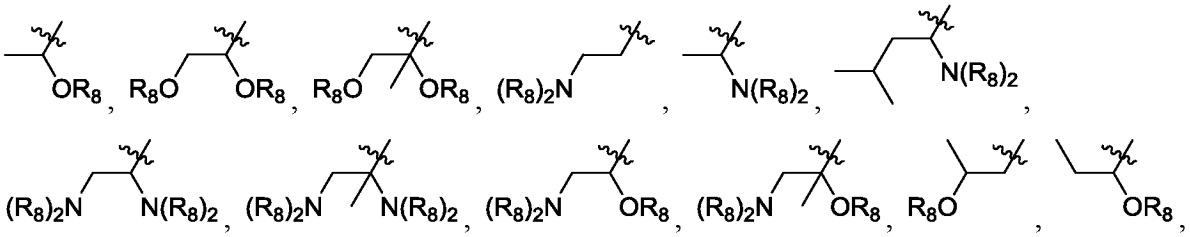
13. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R_4 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COR_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$ или $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$.

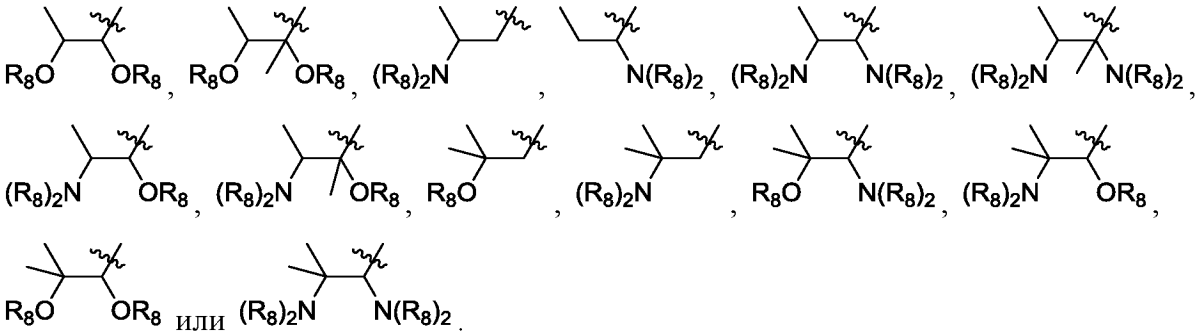
14. Соединение по п. 13, в котором R_4 является $(CR_6R_7)_2OR_c$, $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $COOR_c$, $(CR_6R_7)_{1-2}NR_c(C=O)R_d$, $(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$.

15. Соединение по п. 14, в котором R_4 является $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OMe$, $(C=O)H$, $(C=O)Me$, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2OMe$, $(C=O)Et$, $(C=O)Ph$, $(C=O)$изопропилом, $(C=O)NH_2$, $(C=O)NHMe$, $(C=O)NMe_2$, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$, $(C=O)(C=O)NMe_2$, $(C=O)OMe$, SO_2Me, SO_2Et, SO_2CH_2OH, SO_2CH_2OMe, SO_2NH_2, SO_2NHMe или SO_2NMe_2.

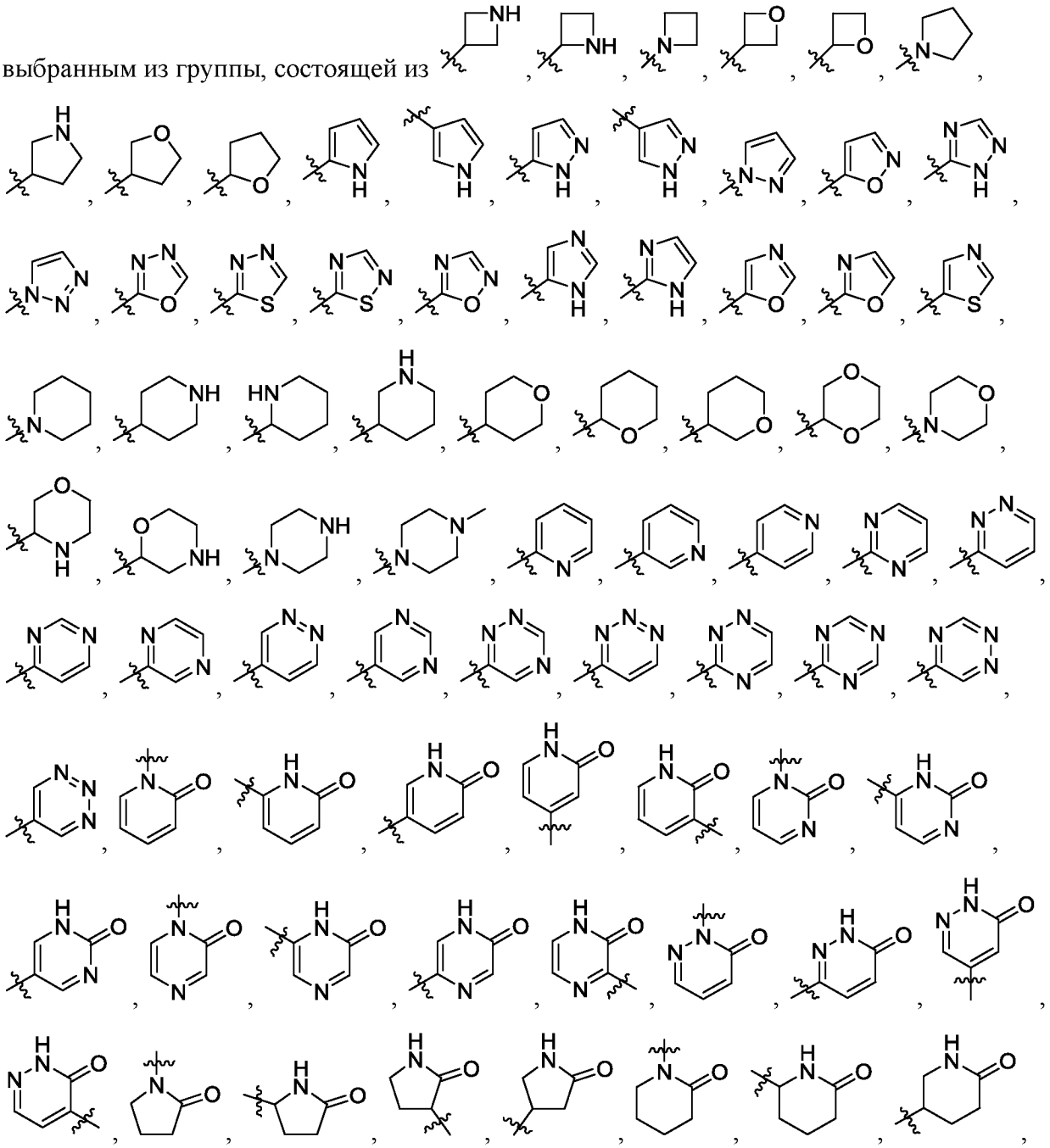
16. Соединение по п. 14, в котором R_4 является $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$ или SO_2R_c; и в котором R_c выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкила, замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного бициклоалкила, необязательно замещенного спироалкила, необязательно замещенного насыщенного гетероцикла, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -алкил-арила, необязательно замещенного -алкил-гетероарила, необязательно замещенного -алкил-гетероцикла, необязательно замещенного -алкил-циклоалкила и необязательно замещенного -циклоалкил-алкила.

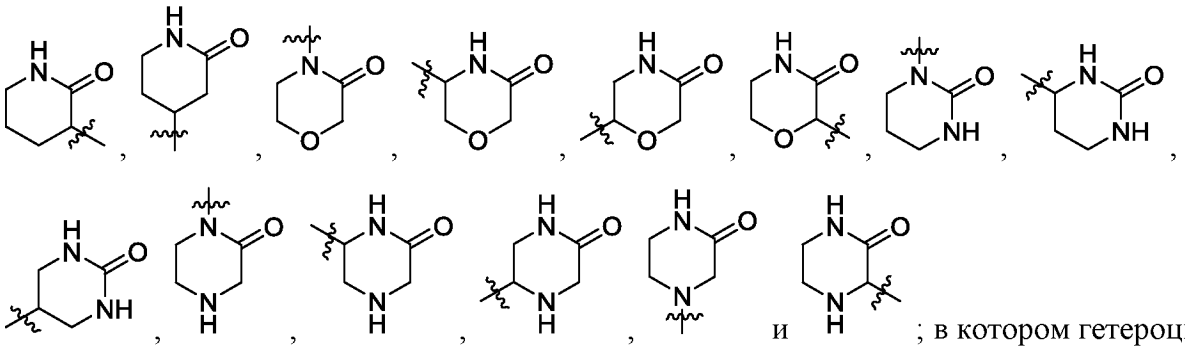
17. Соединение по п. 14, в котором R_c или R_d является H, Me, Et, ,





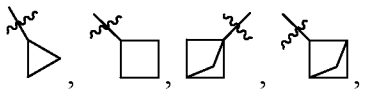
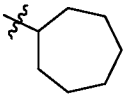
18. Соединение по п. 14, в котором R_c или R_d является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из



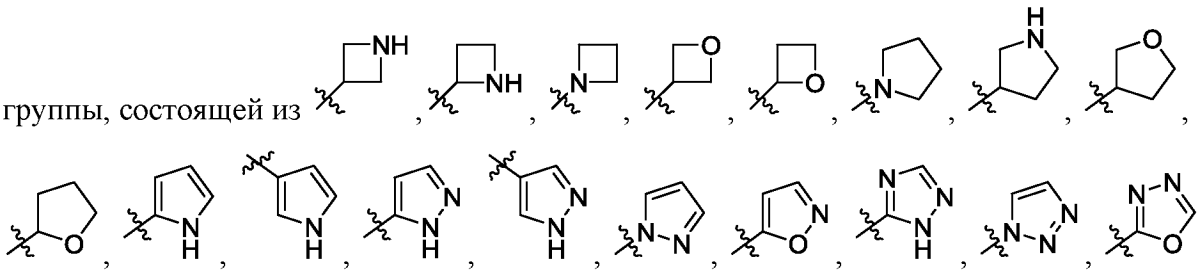


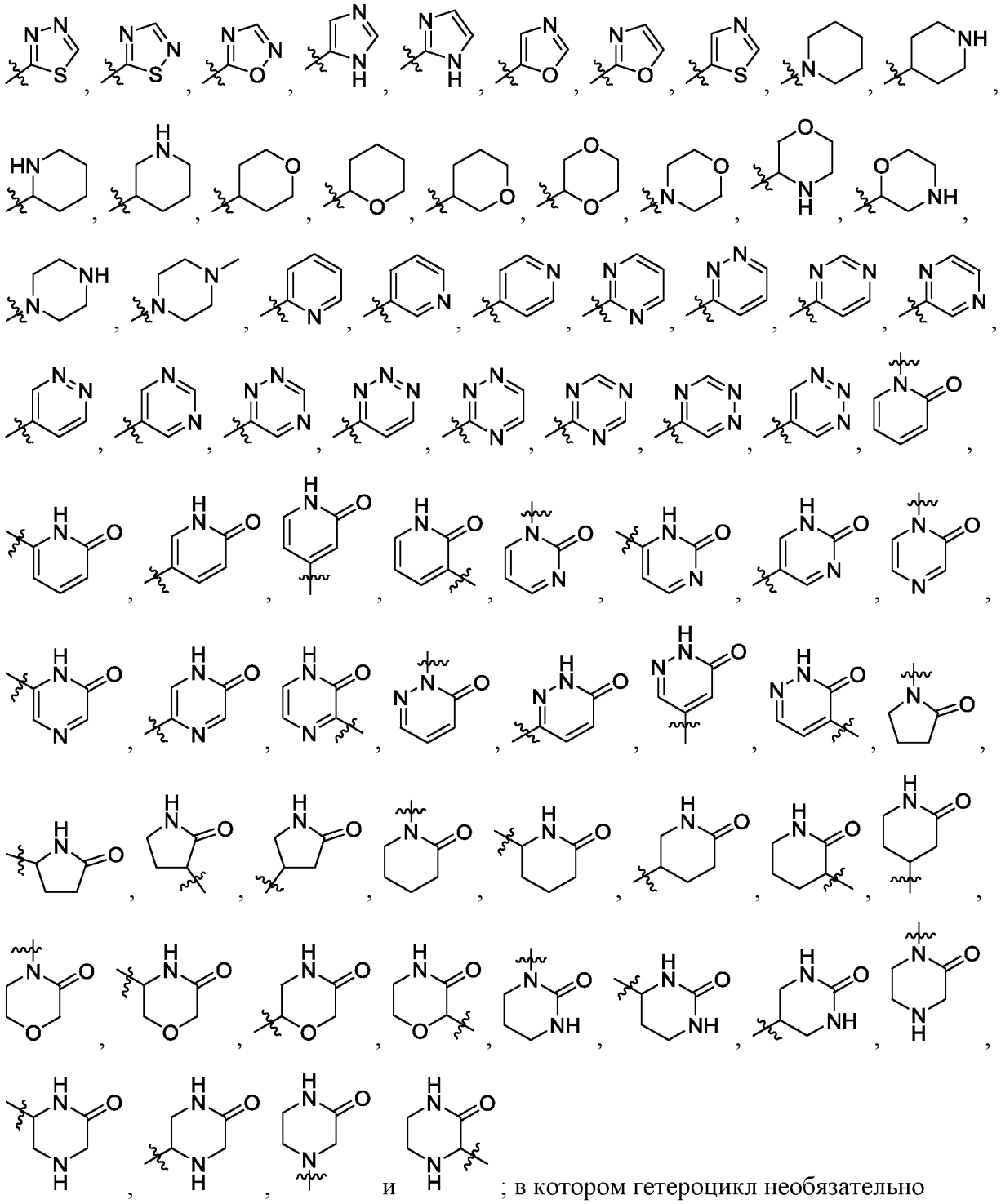
; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

19. Соединение по п. 14, в котором R_c является циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

20. Соединение по п. 19, в котором R_c является  или  , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

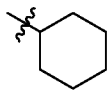
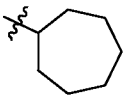
21. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R_4 является необязательно замещенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом.

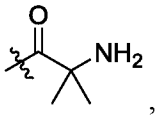
22. Соединение по п. 21, в котором R_4 является гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из 

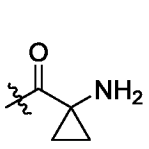
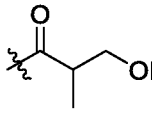
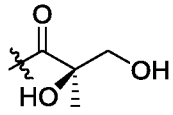
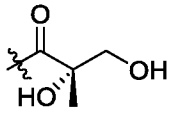
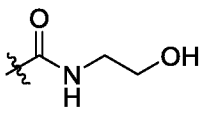
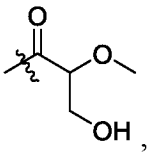


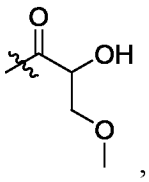
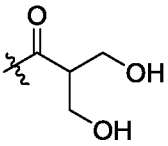
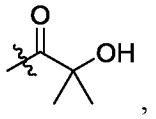
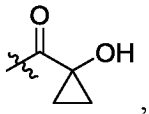
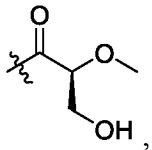
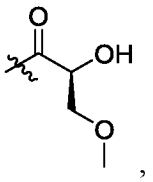
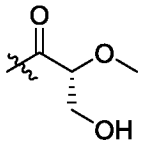
; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

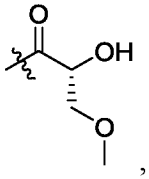
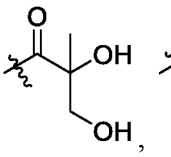
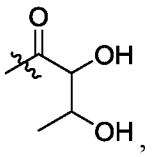
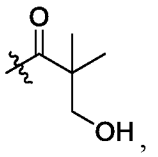
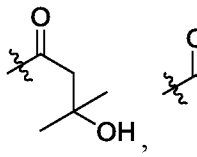
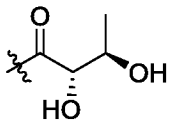
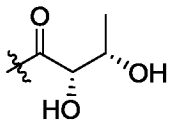
23. Соединение по п. 21, в котором R_4 является циклоалкилом, необязательно замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

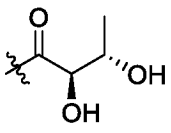
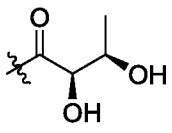
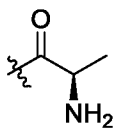
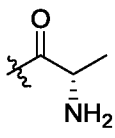
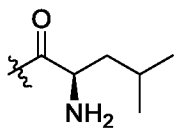
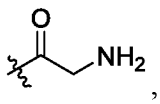
24. Соединение по п. 23, в котором R_4 является , , , , ,  или  , каждый из них необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, -$(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

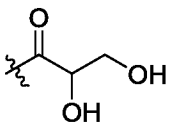
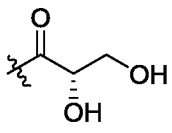
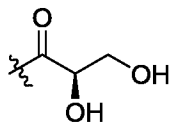
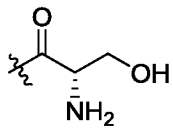
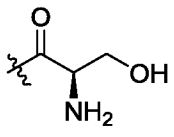
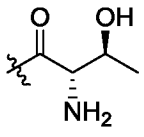
25. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R_4 является  ,

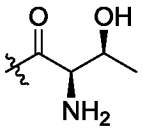
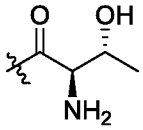
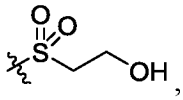
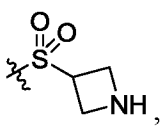
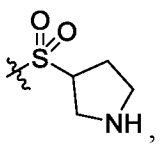
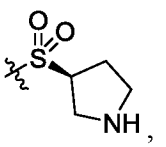
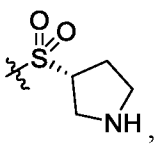
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

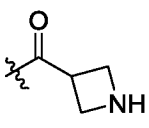
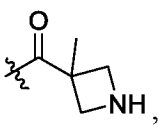
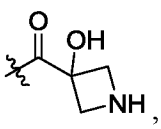
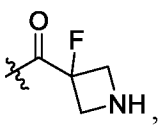
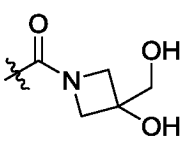
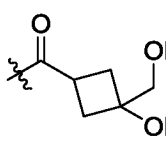
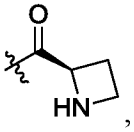
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

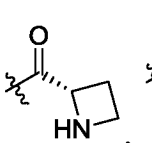
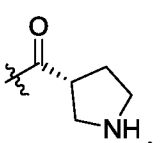
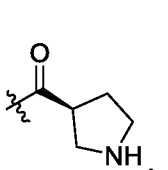
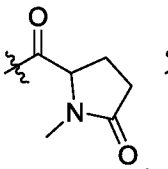
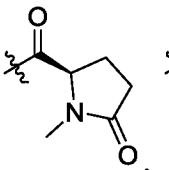
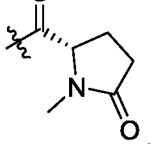
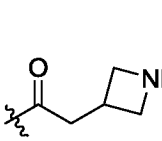
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

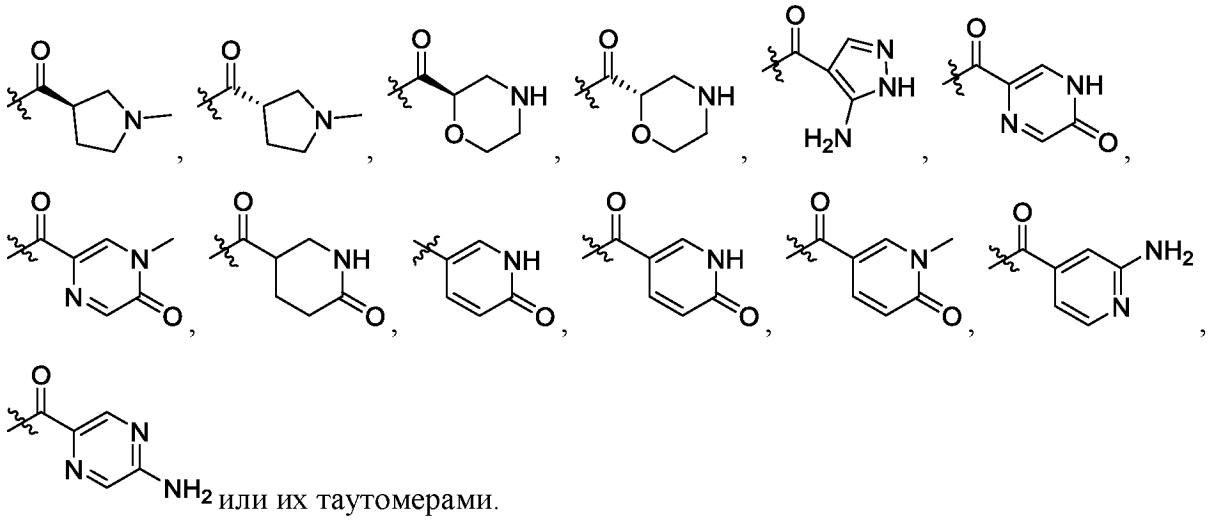
 ,  ,  ,  ,  , ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



или их таутомерами.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором, как минимум, в одном из случаев R_5 является H, алкилом или циклоалкилом.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором, как минимум, в одном из случаев R_5 является оксогруппой.

28. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором две группы R_5 связаны с разными атомами углерода одного кольца и вместе образуют химическую связь или алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода.

29. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором две группы R_5 совместно с атомом(ами) углерода, с которым(и) они связаны, образуют 3-7-членное необязательно замещенное насыщенное углеродное кольцо.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором, как минимум, один из R_a и R_b является H, алкилом, циклоалкилом, насыщенным гетероциклом, арилом или гетероарилом.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, в котором R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R_6 и R_7 в каждом случае независимо являются H или алкилом.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R_9 является H, алкилом или галогеном.

34. Соединение по любому из пп. 1-32, в котором R_9 является $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$.

35. Соединение по любому из пп. 1-32, в котором R_9 является H, F или OH.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Z является OR_a, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$.

37. Соединение по п. 36, в котором Z является OH, OMe, NH_2, NHMe или NMe_2.

38. Соединение по п. 36, в котором Z является NH.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_1 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_1 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl.

41. Соединение по п. 39, в котором X_1 является Me или Cl.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_2 является H, галогеном, фторированным алкилом или алкилом.

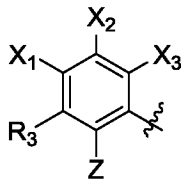
43. Соединение по п. 42, в котором X_2 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3 или CF_2Cl.

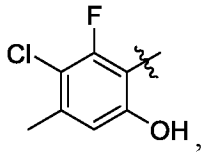
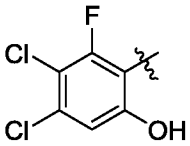
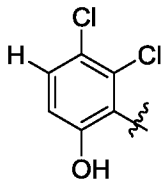
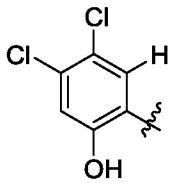
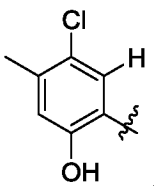
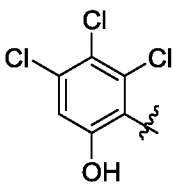
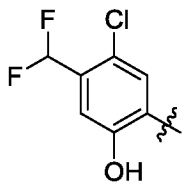
44. Соединение по п. 42, в котором X_2 является Cl.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_3 является H, F, Cl, Br, фторированным алкилом или алкилом.

46. Соединение по п. 45, в котором X_3 является H, F, Cl или CF_3.

47. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором фрагмент формулы

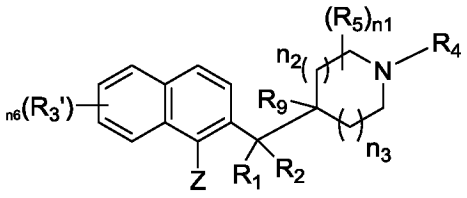


имеет структуру  ,  ,  ,  ,  ,  или  , каждый из которых замещен радикалом R_3.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, в котором R_3 является H или алкилом.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, в котором R_3 является галогеном.

50. Соединение по любому из пп. 1-38, в котором структура соединения соответствует формуле II,



II ;

в каждом случае R_3 независимо является H, галогеном или алкилом; и

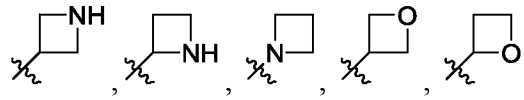
n_6 является целым числом от 0 до 2.

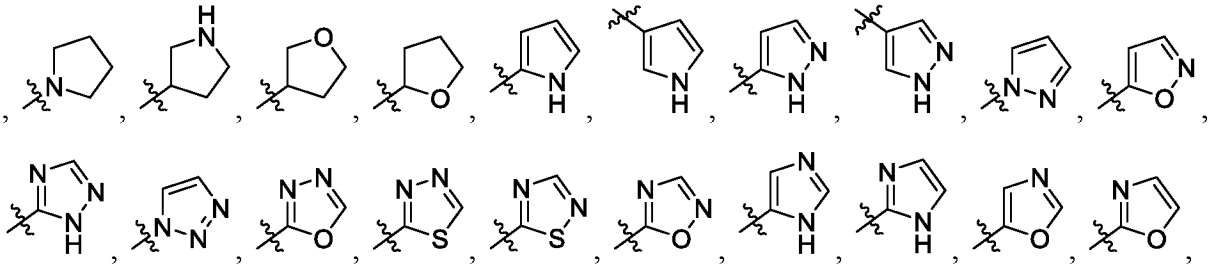
51. Соединение по п. 50, в котором, как минимум, в одном из случаев R_3 является H или алкилом.

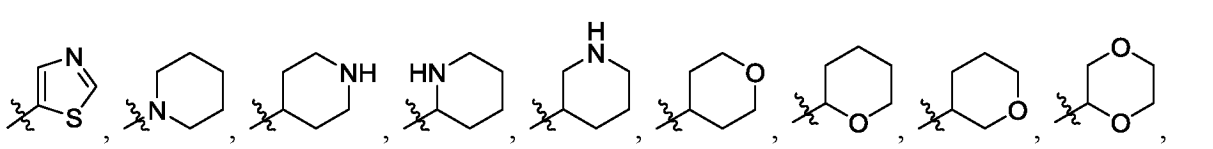
52. Соединение по п. 50, в котором, как минимум, в одном из случаев R_3 является галогеном.

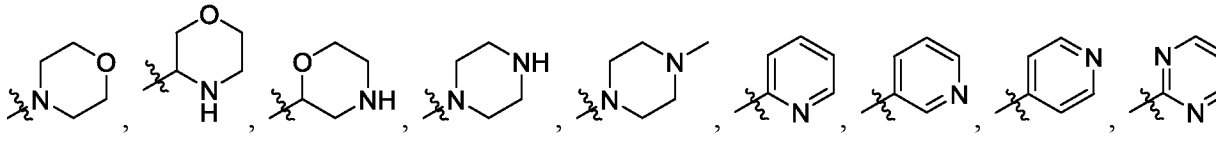
53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором, как минимум, в одном из случаев R_8 является H, алкилом или необязательно замещенным гетероциклом.

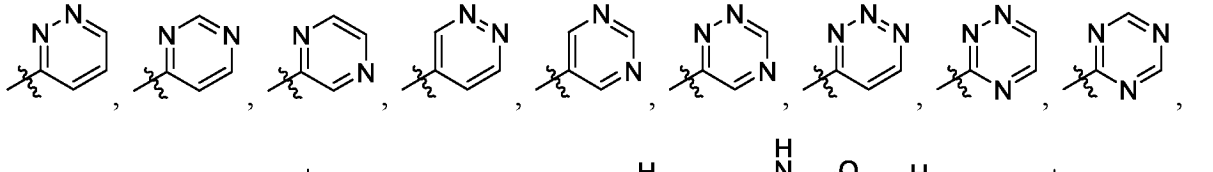
54. Соединение по п. 53, в котором R_8 является H, Me, Et, Pr, Bu или гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из

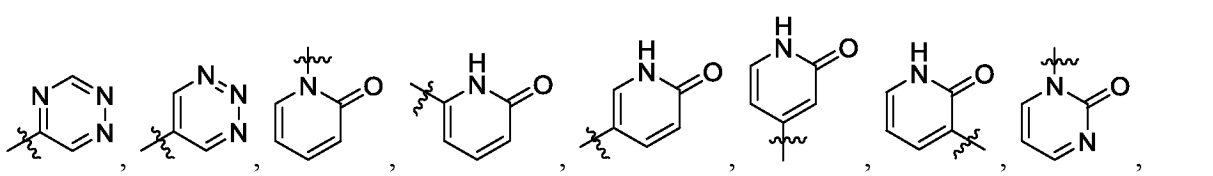


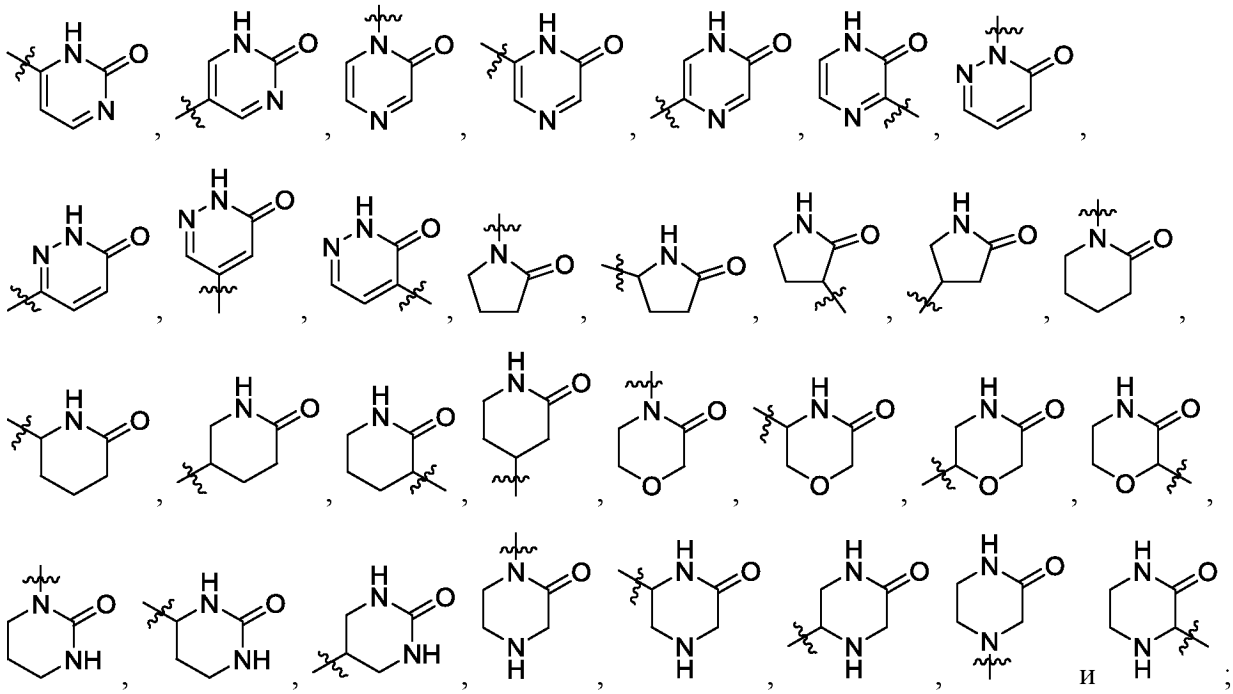












в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

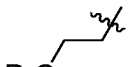
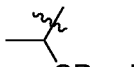
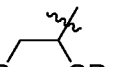
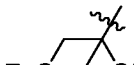
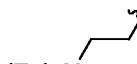
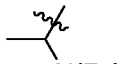
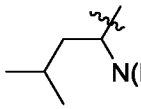
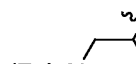
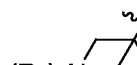
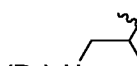
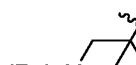
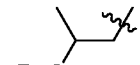
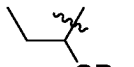
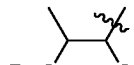
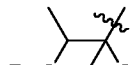
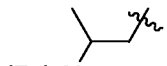
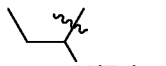
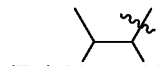
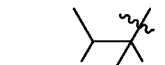
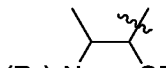
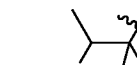
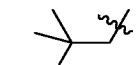
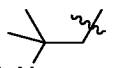
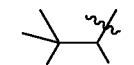
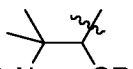
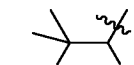
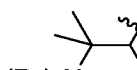
55. Соединение по любому из пп. 1-52, в котором две группы R_8 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

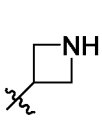
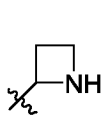
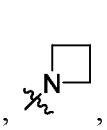
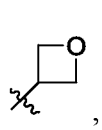
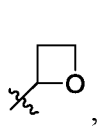
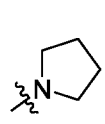
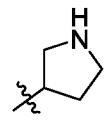
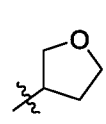
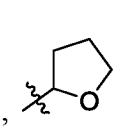
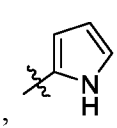
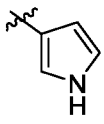
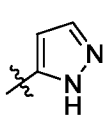
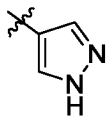
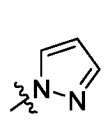
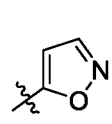
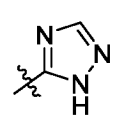
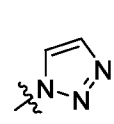
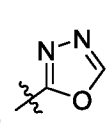
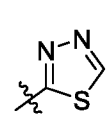
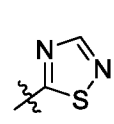
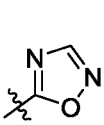
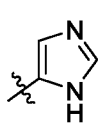
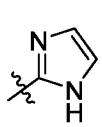
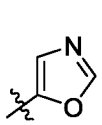
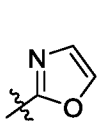
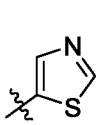
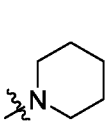
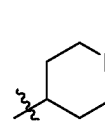
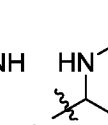
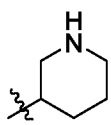
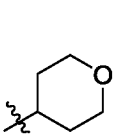
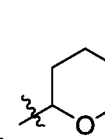
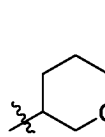
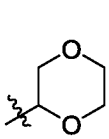
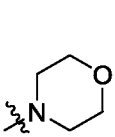
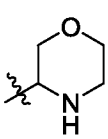
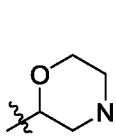
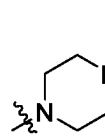
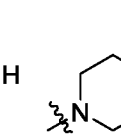
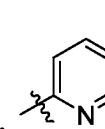
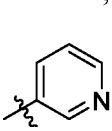
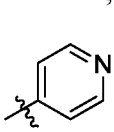
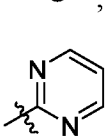
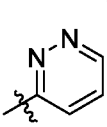
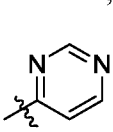
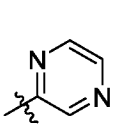
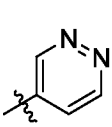
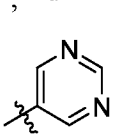
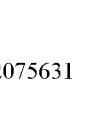
56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором n_1 является 0, 1, 2 или 3.

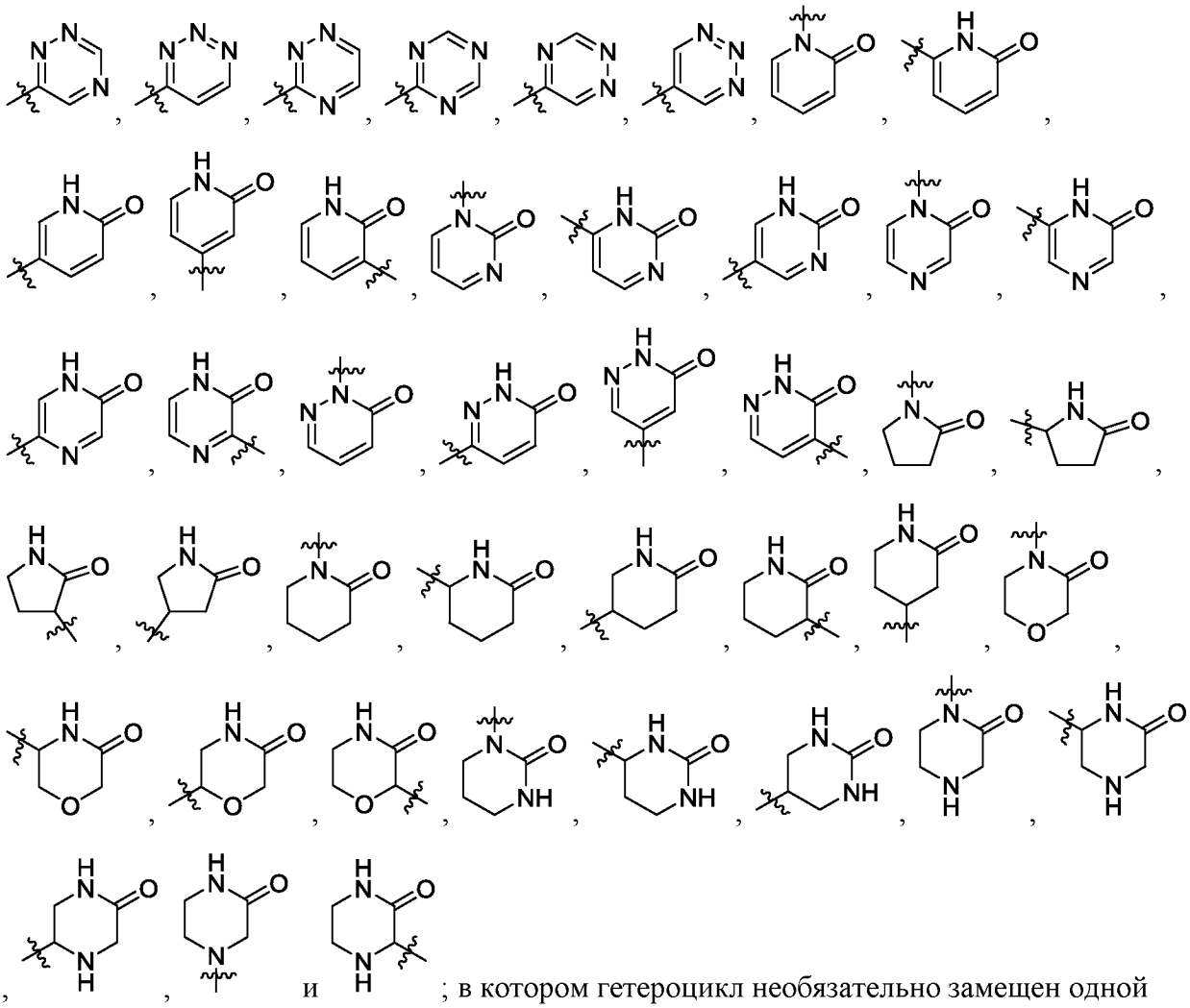
57. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором n_4 является 0, 1 или 2.

58. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является H, алкилом, алкилом, замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OR_8 и $N(R_8)_2$, алкенилом, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным бициклоалкилом, необязательно замещенным спироалкилом, необязательно замещенным насыщенным гетероциклом, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-арилом, необязательно замещенным -алкил-гетероарилом, необязательно замещенным -алкил-гетероциклом, необязательно замещенным -алкил-циклоалкилом или необязательно замещенным -циклоалкил-алкилом.

59. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, включающий атом азота и от 0 до 3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

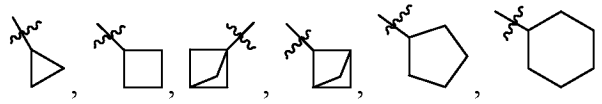
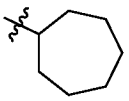
60. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является H, Me, Et,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

61. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является гетероциклом, выбранный из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , , , , , , .



; в котором гетероцикл необязательно замещен одной или более цианогруппой, циклоалкилом, фторированным алкилом, фторированным циклоалкилом, галогеном, OH, NH_2, оксогруппой или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, в зависимости от валентности.

62. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является циклоалкилом, спироалкилом или бициклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

63. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R_c или R_d, как минимум, в одном из случаев независимо является  или  , каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогена, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$ и оксогруппы, в зависимости от валентности.

64. Соединение по п. 1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-338, приведенных в таблице 1.

65. Лекарственное вещество, включающее, как минимум, одно соединение по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

66. Способ лечения заболевания у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание выбрано из группы заболеваний, состоящей из раковых заболеваний, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистого заболевания и болезни почек.

67. Способ по п. 66, в котором иммунологическим расстройством является отторжение трансплантата или аутоимунное заболевание.

68. Способ по п. 67, в котором аутоиммунным заболеванием является ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет I-го типа.

69. Способ по п. 66, в котором расстройством центральной нервной системы (ЦНС) является болезнь Альцгеймера.

70. Способ по п. 66, в котором воспалительным заболеванием является воспаленное состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительная невропатия.

71. Способ по п. 66, в котором гастроэнтерологическим заболеванием является воспалительное заболевание кишечника.

72. Способ по п. 66, в котором нарушением обмена веществ является ожирение или сахарный диабет II-го типа.

73. Способ по п. 66, в котором сердечно-сосудистым заболеванием является ишемический инсульт.

74. Способ по п. 66, в котором болезнью почек является хроническая болезнь почек, нефрит или хроническая почечная недостаточность.

75. Способ по п. 66, в котором заболевание выбрано из группы заболеваний, состоящей из раковых заболеваний, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I-го типа, болезни Альцгеймера, воспаленного состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II-го типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их сочетания.

76. Способ по п. 66, в котором видом млекопитающих является человек.

77. Способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества, как минимум, одного соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли.

78. Способ по п. 76, в котором видом млекопитающих является человек.