

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291071 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.07.22

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 213/75* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.06

(54) АРИЛОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ  
КАЛИЙНЫХ ШЕЙКЕРНЫХ КАНАЛОВ Kv1.3

(31) 62/911,670

(72) Изобретатель:

(32) 2019.10.07

Джорданетто Фабрицио (US), Дженсен

(33) US

Мортен Остергорд (DK), Джогиини

(86) PCT/US2020/054347

Вишванатх (IN), Сноу Роджер Джон

(87) WO 2021/071802 2021.04.15

(US)

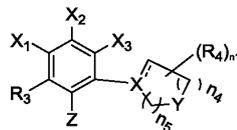
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ДИ.И. ШОУ РЕСЕРЧ, ЛЛК (US)

Гольшко Н.Т. (RU)

(57) Описано соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором заместители являются такими, как описано в этом документе. Также описаны фармацевтические композиции, включающие это соединение и способы их применения.

202291071

A1

A1

202291071

## **АРИЛОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЙНЫХ ШЕЙКЕРНЫХ КАНАЛОВ Kv1,3**

**[0001]** Данная заявка испрашивает приоритет предварительной патентной заявки США № 62/911,670, поданной 7 октября 2019 года, содержание которой во всей полноте является включенной в данную заявку посредством ссылки.

**[0002]** Описание данного патента содержит материал, охраняемый нормами авторского права. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения данного патентного документа или патентного описания в том виде, в котором он приводится в файлах и реестрах Ведомства по патентам и товарным знакам США, в остальном сохраняя за собой все авторские права.

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

**[0003]** Все цитируемые в данном тексте документы являются включенными во всей полноте посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0004]** Данное изобретение в основном относится к области фармацевтики. Более конкретно, данное изобретение относится к соединениям и композициям, подходящим к применению в качестве лекарственных средств-блокаторов калиевых каналов.

### **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0005]** Потенциал-управляемые калиевые ( $K^+$ ) каналы Kv1,3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), в центральной нервной системе и в других тканях, и регулируют большое количество физиологических процессов, таких как высвобождение нейромедиаторов, частота сердцебиения, секреция инсулина и нейронная возбудимость. Каналы Kv1,3 могут регулировать мембранный потенциал и тем самым косвенно влиять на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами различных состояний, включая множественный склероз, сахарный диабет I типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При активации, эффекторные Т-клетки памяти усиливают экспрессию каналов Kv1,3. Среди В-клеток человека, наивные клетки и В-клетки ранней памяти в состоянии покоя экспрессируют небольшое количество каналов Kv1,3. В противоположность им, изотип-переключённые В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1,3. Кроме того, каналы Kv1,3 способствуют гомеостазу кальция, необходимому для

клеточной активации при посредстве рецепторов Т-клеток, транскрипции и пролиферации генов (Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). Блокада каналов Kv1,3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такую активность, как кальциевая сигнализация, производство цитокинов (интерферона-гамма, интерлейкина 2) и пролиферация клеток.

**[0006]** Аутоиммунные заболевания – это группа расстройств, являющихся результатом повреждения тканей из-за атаки собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать одиночный орган, как например рассеянный склероз и сахарный диабет I типа, или же могут включать несколько органов, как в случае ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Лечение в основном паллиативное, с помощью противовоспалительных и иммуносупрессивных медикаментов, что может приводить к тяжелым побочным эффектам. Потребность в более эффективных способах лечения привела к поиску медикаментов, способных селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Такие ингибиторы предположительно способны купировать симптомы аутоиммунных заболеваний, не ухудшая качество защитной иммунной реакции. Эффекторные Т-клетки памяти (ЭТКП) экспрессируют большое количество каналов Kv1,3 и зависят от этих каналов при своем функционировании. *In vivo*, блокаторы каналов Kv1,3 парализуют ЭТКП в местах воспаления и препятствуют их реактивации в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1,3 не влияют на моторику наивных и центральных Т-клеток памяти в лимфоузлах. Подавление функции этих клеток путем селективного блокирования каналов Kv1,3 предоставляет потенциальную возможность для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

**[0007]** Рассеянный склероз (РС) возникает в результате аутоиммунного поражения центральной нервной системы (ЦНС). Симптомы включают мышечную слабость и паралич, серьезно ухудшающие качество жизни пациентов. РС быстро и непредсказуемо прогрессирует и в конечном итоге приводит к смерти. В аутореактивных Т-клетках памяти пациентов с РС каналы Kv1,3 экспрессируются в большом количестве (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). Блокаторы каналов Kv1,3 успешно применялись при лечении рассеянного склероза на животных моделях.

**[0008]** Таким образом, соединения, являющиеся селективными блокаторами каналов Kv1,3, потенциально являются терапевтическими агентами-иммуносупрессантами или модуляторами иммунной системы. Канал Kv1,3 также считается мишенью для терапии

при лечении ожирения и для повышения периферической чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эти соединения также могут быть использованы для предотвращения отторжения имплантатов и для лечения иммунологических (напр., аутоиммунных) и воспалительных заболеваний.

**[0009]** Тубулоинтерстициальный фиброз, представляющий собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на паренхиме почек, приводит к нарушению почечной функции, принимает участие в образовании хронических заболеваний почек, хронической почечной недостаточности, нефрита, воспаления гломерул, и является частой причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Избыточная экспрессия каналов Kv1,3 в лимфоцитах может способствовать их пролиферации, что ведет к хроническому воспалению и избыточной стимуляции клеточного иммунитета, что лежит в основе патологии таких почечных состояний и вносит свой вклад в прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза. Ингибирование токов лимфоцитарных каналов Kv1,3 подавляет пролиферацию почечных лимфоцитов и купирует прогрессирование фиброза почек (Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

**[0010]** Каналы Kv1,3 также играют свою роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона. Язвенный колит является хроническим ВЗК, характеризуемым чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и производством цитокинов. Язвенный колит может ухудшать качество жизни и приводить к жизненно опасным осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1,3 в CD4 и CD8 позитивных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с ЯК связывают с производством провоспалительных соединений при активном ЯК. Считается, что каналы Kv1,3 служат маркером активности заболевания и их фармацевтическая блокада может являться новой иммуносупрессивной стратегией при ЯК. Текущие протоколы лечения ЯК, включающие кортикостероиды, салицилаты и анти-TNF- $\alpha$  реагенты, для многих пациентов являются недостаточными (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J.* Болезнь Крона является разновидностью ВЗК, которая может затрагивать любой участок пищеварительного тракта. Считается, что болезнь Крона является результатом движимого Т-клетками процесса, инициированного бактериями, которые обычно являются безопасными. Таким образом, ингибирование каналов Kv1,3 можно использовать при лечении болезни Крона.

**[0011]** Помимо Т-клеток, каналы Kv1,3 также экспрессируются в микроглии, где эти каналы вовлечены в производство воспалительных цитокинов и оксидов азота и в происходящую при посредстве микроглии гибель нейронов. У людей высокая экспрессия

каналов Kv1,3 была обнаружена в микроглии лобного отдела коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и в клетках CD68<sup>+</sup> на участках головного мозга, поврежденных в результате рассеянного склероза. Существует предположение, что блокаторы каналов Kv1,3 могут быть способны преимущественно поражать неблагоприятные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1,3 экспрессируются на активированной микроглии мозга в состоянии инфаркта у грызунов и человека. В инсультной модели у мышей, в быстро изолированной микроглии из инфарктного полушария наблюдалась более высокая плотность токов каналов Kv1,3, чем в микроглии, изолированной из противоположного полушария (Chen Y.J., *et al.*, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

**[0012]** Экспрессия каналов Kv1,3 повышена в микроглии мозга у людей, страдающих от болезни Альцгеймера, что позволяет предположить, что канал Kv1,3 при болезни Альцгеймера является микроглиальной мишенью, связанной с этой патологией (Rangaraju S., *et al.*, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). Растворимый АβО повышает активность микроглиальных каналов Kv1,3. Каналы Kv1,3 необходимы для индуцируемой АβО микроглиальной провоспалительной активности и нейротоксичности.

Экспрессия/активность каналов Kv1,3 повышается у трансгенных животных с болезнью Альцгеймера, а также в человеческом мозге, пораженном болезнью Альцгеймера. Фармакологическое воздействие на микроглиальные каналы Kv1,3 может влиять на гиппокампальную синаптическую пластичность и понижать амилоидное депонирование у APP/PS1 мышей. Таким образом, канал Kv1,3 может являться терапевтической мишенью при лечении болезни Альцгеймера.

**[0013]** Блокаторы каналов Kv1,3 также могут быть полезны для купирования патологии при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как ишемический инсульт, при которых активированная микроглия вносит существенный вклад в развитие вторичных признаков инфаркта.

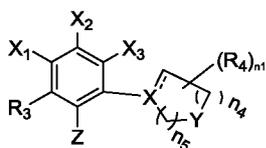
**[0014]** Экспрессию каналов Kv1,3 ассоциируют с контролем пролиферации у клеток различных типов, а также апоптоза и выживания клеток. Эти процессы являются ключевыми при прогрессировании онкологических заболеваний. В этом контексте каналы Kv1,3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax (Serrano-Albarras, A., *et al.*, 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105). Таким образом, ингибиторы каналов Kv1,3 могут быть использованы в качестве противораковых агентов.

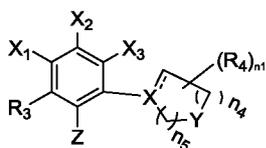
[0015] Известно, что различные пептидные токсины пауков, скорпионов и анемонов, имеющие в своем составе многократные дисульфидные связи, блокируют каналы Kv1,3. Было разработано несколько селективных, высокоактивных пептидных ингибиторов каналов Kv1,3. Синтетическое производное токсина стиходактилы (shk) с аминокислотой не природного происхождения (shk-186) является самым эффективным пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность в доклинических моделях и в данное время проходит первую фазу клинического тестирования для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию клеток ТЕМ, что приводит к улучшению состояния в моделях рассеянного склероза у животных. К сожалению, Shk также связывается со схожим подтипом каналов Kvi, находящихся в ЦНС и в сердце. Существует потребность в селективных ингибиторах каналов Kv1,3, чтобы избежать потенциальной кардио- и нейротоксичности. Кроме того, небольшие пептиды, такие как shk-186, после приема быстро вымываются из организма, что приводит к короткому периоду полувыведения из крови и необходимости частого приема. Таким образом, существует потребность в разработке селективных ингибиторов каналов Kv1,3 продолжительного действия для лечения хронических воспалительных заболеваний.

[0016] Как следствие, существует необходимость разработки новых блокаторов каналов Kv1,3 для применения в качестве фармацевтических агентов.

### Краткое описание изобретения

[0017] В одном аспекте, в данном изобретении описаны соединения, подходящие для применения в качестве блокаторов кальциевых каналов и обладающие структурой



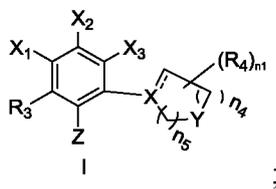
Формулы I (  ), при этом различные заместители также описаны в этом документе. Соединения формулы I описанные в этом документе могут блокировать калиевые (K<sup>+</sup>) каналы Kv1,3 и применяться при лечении различных заболеваний.

Способы получения таких соединений также описаны в этом документе.

Фармацевтические композиции и способы применения таких композиций, описанные в этом документе, пригодны для лечения заболеваний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют ряд клинических применений, включая применение в качестве фармацевтически активных агентов и способы лечения онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических

заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и их комбинаций.

**[0018]** В одном аспекте, описано соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



при этом

== означает одинарную или двойную связь;

X является C, N, или CR<sub>4</sub> где это возможно с точки зрения валентности;

Y является C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>5</sub>, или O; при этом по меньшей мере один из X и Y является N возможно замещенным R<sub>5</sub> где это возможно с точки зрения валентности; при этом Y и любой из его соседних атомов кольца не соединяются вместе с образованием конденсированной кольцевой структуры;

Z является OR<sub>a</sub>;

X<sub>1</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

X<sub>2</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

X<sub>3</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

или, альтернативным образом, X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

или, альтернативным образом, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

каждая из R<sub>3</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, галогеном, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или NR<sub>b</sub>(C=O)R<sub>a</sub>;

каждая из R<sub>4</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>, оксогруппой, (C=O)R<sub>b</sub>, (C=O)OR<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>(C=O)R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,

$(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ , или  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ , или  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ ; при этом  $R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ ;

или две  $R_4$  группы вместе с атомом (атомами) углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную возможно замещенную карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из  $R_5$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой,  $R_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ ;

каждая из  $R_6$  и  $R_7$  независимо являются H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из  $R_a$  и  $R_b$  независимо является H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом,  $R_a$  и  $R_b$  вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарильная группа в  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_a$ , или  $R_b$ , в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогены, CN,  $OR_8$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ ,  $N(R_8)_2$ ,  $(C=O)N(R_8)_2$ ,  $NR_8(C=O)R_8$ , и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из  $R_8$  независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две  $R_8$  группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждый из  $n_1$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3, где это возможно с точки зрения валентности;

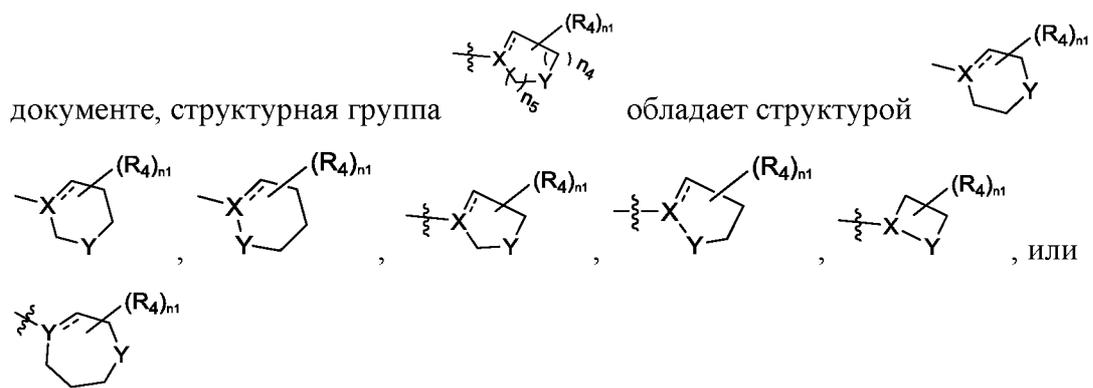
каждый из  $n_3$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3; и

каждый из  $n_4$  и  $n_5$  независимо являются числом 0, 1 или 2.

**[0019]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $\equiv$  является одинарной связью.

**[0020]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $\equiv$  является двойной связью.

**[0021]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом



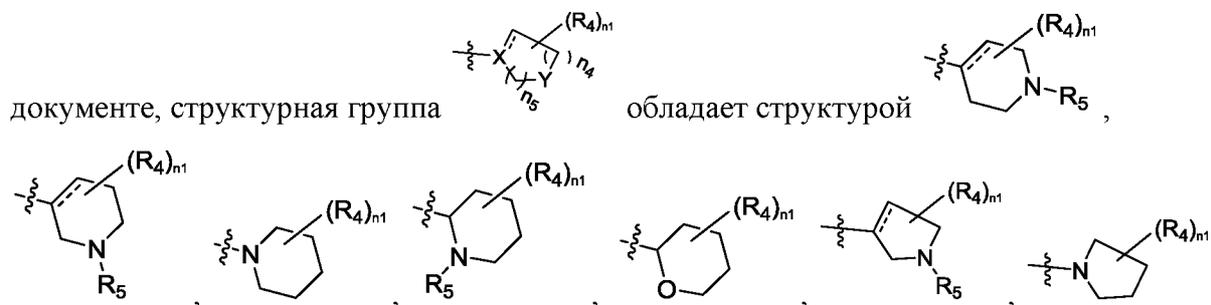
**[0022]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X является N и Y является  $C(R_4)_2$ .

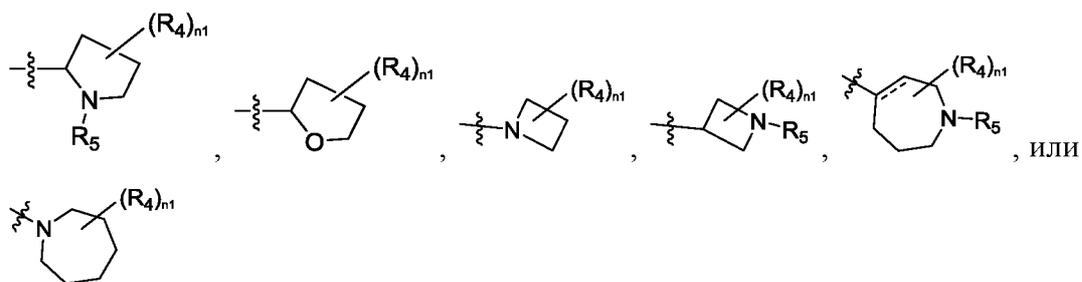
**[0023]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X является  $CR_4$  и Y является  $NR_5$ .

**[0024]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X является  $CR_4$  и Y является O.

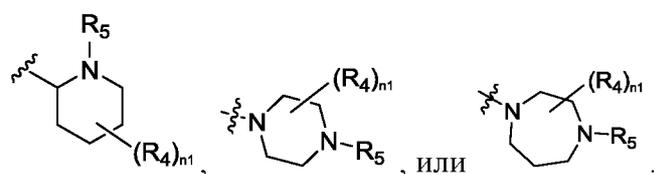
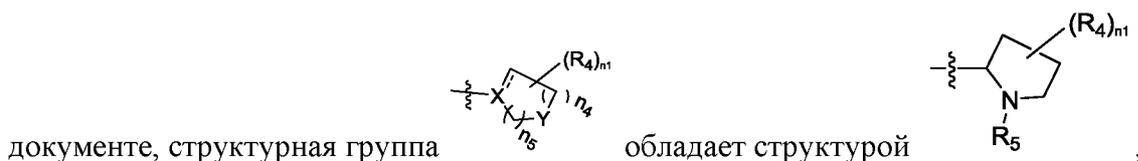
**[0025]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X является N и Y является  $NR_5$ .

**[0026]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом





**[0027]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом



**[0028]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $n_1$  является 0 и  $R_5$  является H или алкильной группой.

**[0029]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $n_1$  является 1 и  $R_5$  является H или алкильной группой.

**[0030]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_5$  является H.

**[0031]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является H, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой,  $CF_3$ , или  $OR_a$ .

**[0032]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ , оксогруппой,  $(C=O)R_b$ ,  $(C=O)OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ , или N-содержащей гетероциклической группой.

**[0033]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, одна или несколько  $R_4$  являются H или алкильной группой.

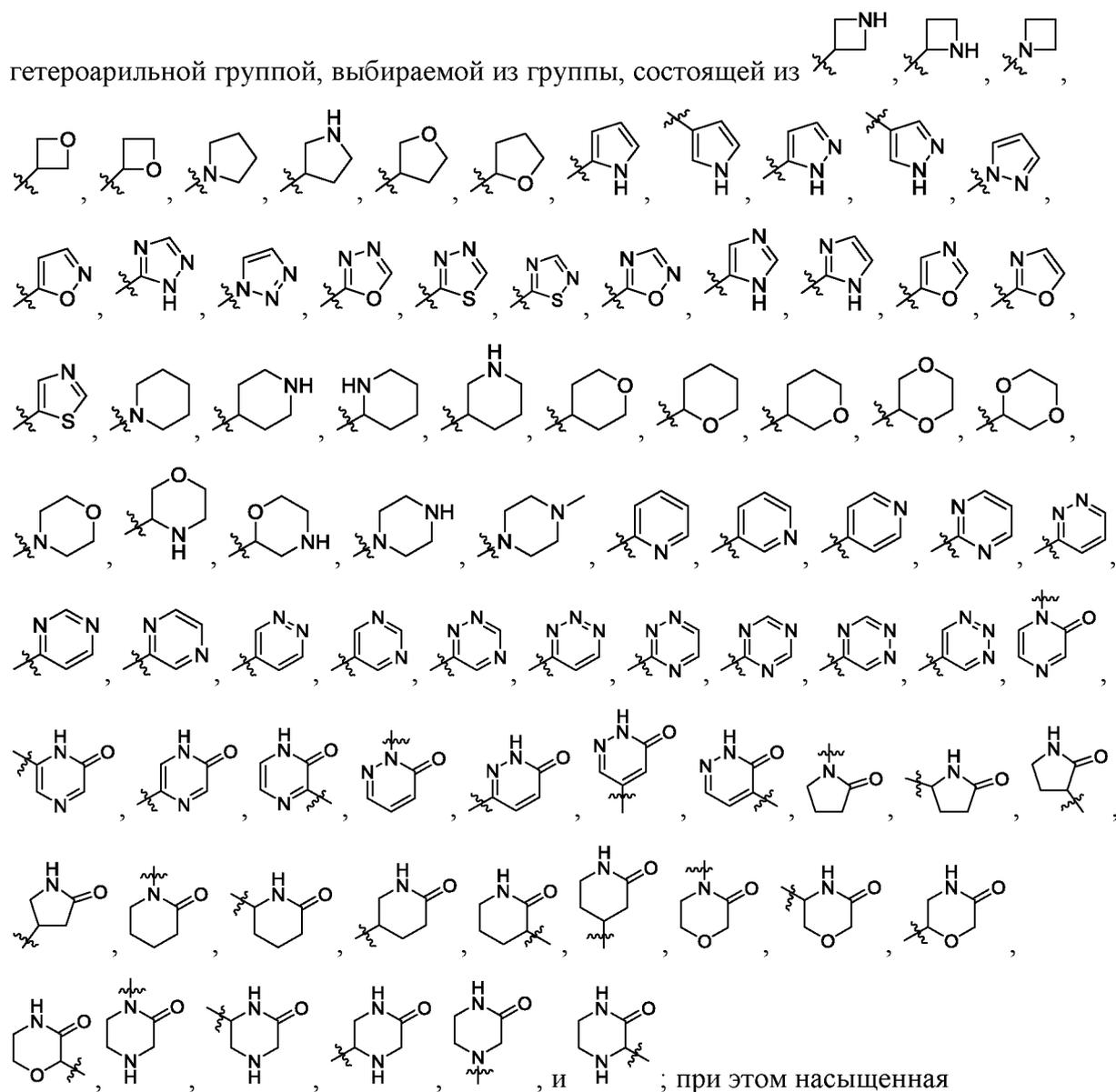
**[0034]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, одна или несколько  $R_4$  являются  $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$  или  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ .

[0035] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, одна или несколько  $R_4$  являются  $OR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $-CH_2OR_a$ ,  $-CH_2NR_aR_b$ ,  $-CH_2CH_2OR_a$ , или  $-CH_2CH_2NR_aR_b$ .

[0036] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$  или  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ .

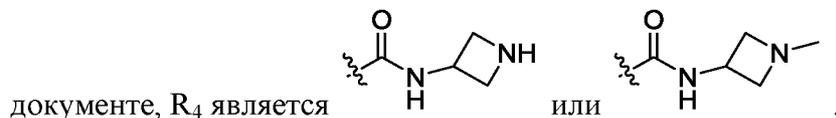
[0037] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере одна или несколько  $R_4$  является  $(C=O)NR_aR_b$  или  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ .

[0038] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_4$  является H, Me, Et, Pr, Bu, или насыщенной гетероциклической или

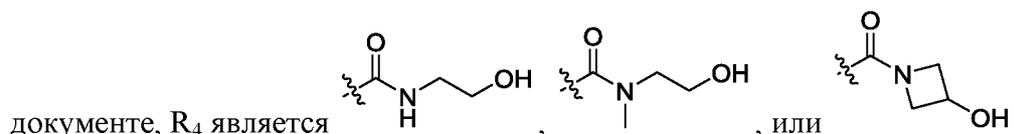
гетероарильной группой, выбираемой из группы, состоящей из  ; при этом насыщенная гетероциклическая или гетероарильная группа является возможно замещенной

цианогруппой, циклоалкильной группой, фторированной алкильной группой, фторированной циклоалкильной группой, галогеном, OH, NH<sub>2</sub>, оксогруппой, или (C=O)C<sub>1-4</sub>алкильной группой, где это позволяет валентность.

**[0039]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом



**[0040]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом



**[0041]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, каждая из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо являются H или алкильной группой.

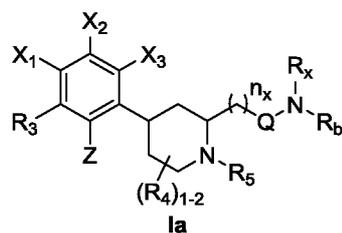
**[0042]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой, (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>.

**[0043]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является H, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

**[0044]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)-алкил-OR<sub>a</sub>, (C=O)-алкил-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>.

**[0045]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

**[0046]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia,



при этом

$n_x$  является 0, 1, или 2;

Q является  $CR_6R_7$  или  $C=O$ ; и

$R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

**[0047]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $n_x$  является 0 или 1.

**[0048]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_5$  является H или алкильной группой.

**[0049]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Q является  $C=O$  и  $NR_xR_b$  является  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ ,  $NH(C=O)NH_2$ ,  $NMe(C=O)NH_2$ ,  $NH(C=O)NHMe$ ,  $NMe(C=O)NMe$ ,  $NH(C=O)NMe_2$ ,  $NMe(C=O)NMe_2$ , или  $SO_2Me$ .

**[0050]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,

=== обозначает одинарную связь;

X является  $CR_4$ ;

Y является O или  $NR_5$ ;

$R_3$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ ;

$R_4$  является H, алкильной группой, или  $(C=O)NR_aR_b$ ;

$R_5$  является H или алкильной группой;

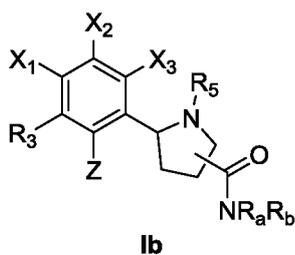
$n_1$  является 1, 2, или 3;

$n_4$  является 0, 1 или 2; и

$n_5$  является 0 или 1.

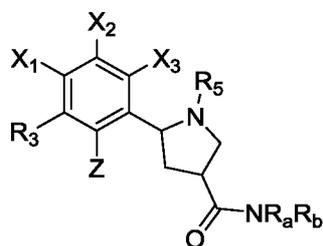
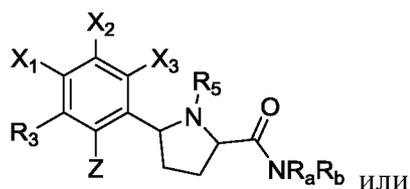
**[0051]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_4$  является  $(C=O)NR_aR_b$ .

**[0052]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение обладает структурой Формулы 1b:

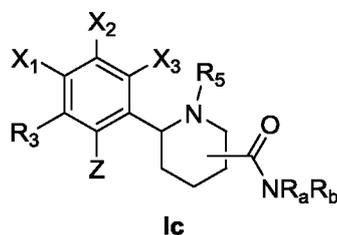


**[0053]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом

документе, соединение обладает структурой

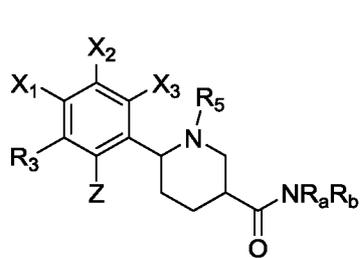
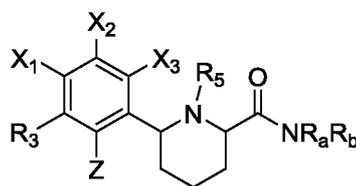


**[0054]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение обладает структурой Формулы 1с:

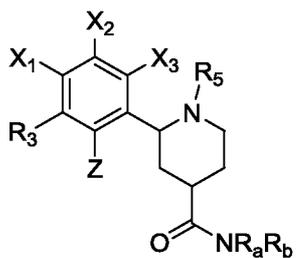


**[0055]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом

документе, соединение обладает структурой



или



**[0056]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH или O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил).

**[0057]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH.

**[0058]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>1</sub> является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.

**[0059]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>1</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

**[0060]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>1</sub> является H или Cl.

**[0061]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>2</sub> является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.

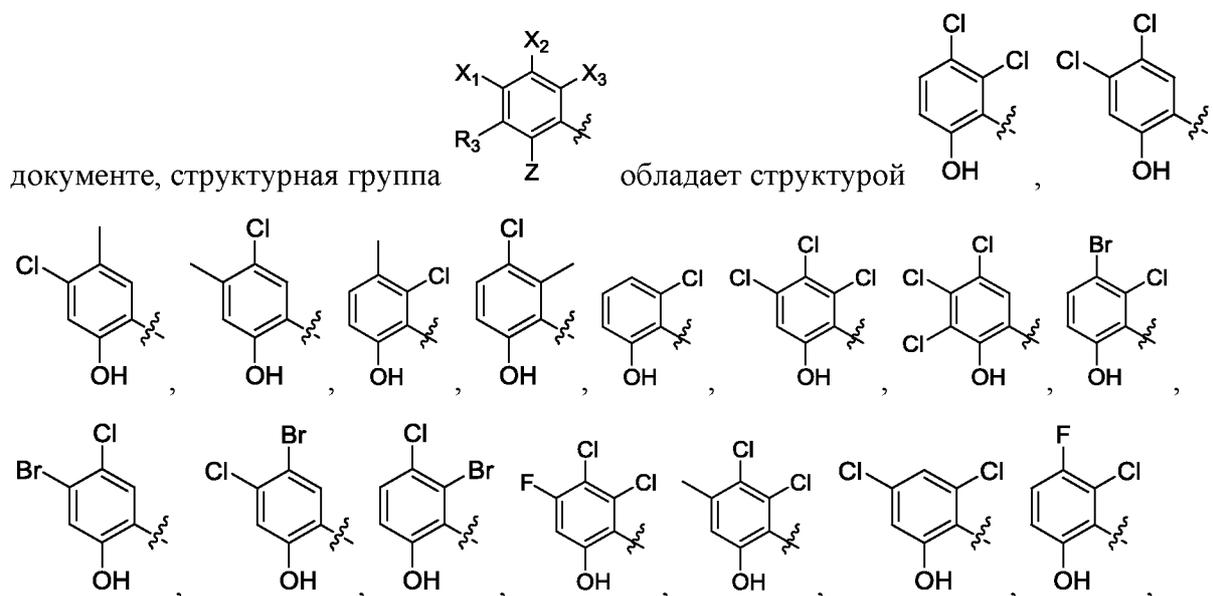
**[0062]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>2</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

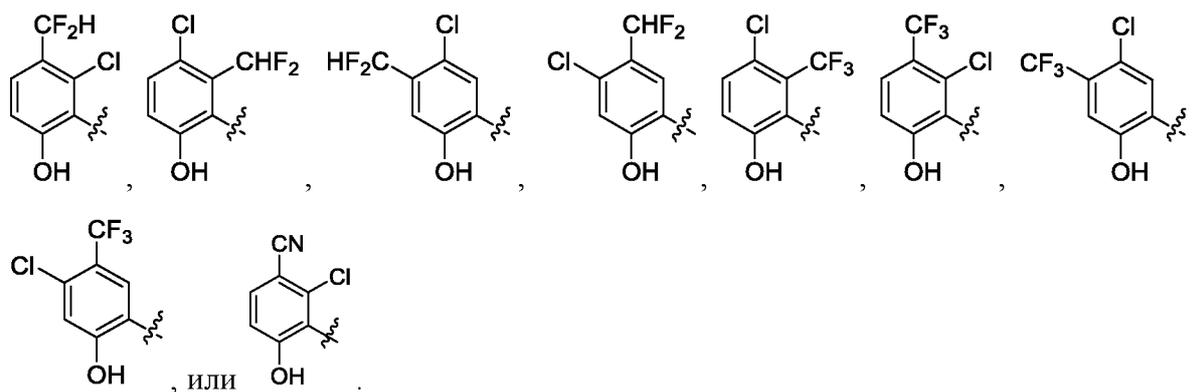
**[0063]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>2</sub> является H или Cl.

**[0064]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>3</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

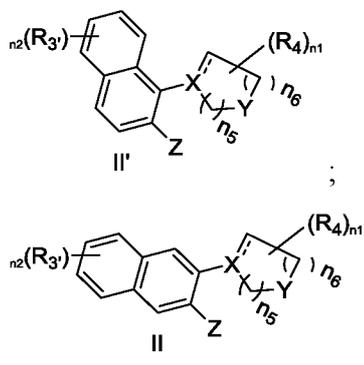
**[0065]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X<sub>3</sub> является H или Cl.

**[0066]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом





**[0067]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле II' или II;



при этом  $R_3$  независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и  $n_2$  является числом, имеющим значение от 0 до 3.

**[0068]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $n_2$  имеет значение 0, 1, 2, или 3.

**[0069]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_3$  является H или алкильной группой.

**[0070]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_3$  является галогеном.

**[0071]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является  $OR_a$ .

**[0072]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH, OMe, или OEt.

**[0073]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH.

**[0074]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_3$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ .

**[0075]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_3$  является H, алкильной группой,  $CF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ .

**[0076]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_3$  является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.

**[0077]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $n_1$  имеет значение 0, 1, или 2.

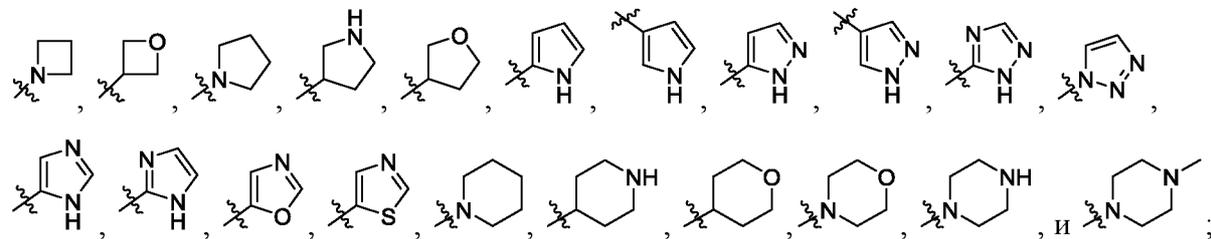
**[0078]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, каждый из  $n_3$  независимо имеет значение 0, 1, или 2.

**[0079]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, каждый из  $n_4$  и  $n_5$  независимо имеет значение 0 или 1.

**[0080]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой, или гетероарильной группой.

**[0081]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является H, Me, Et, Pr,

или гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из ,



при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или  $(C=O)C_{1-4}$ алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

**[0082]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом

документе, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  является Н или  .

**[0083]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе,  $R_a$  и  $R_b$  вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

**[0084]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 1-127 как показано в Таблице 1.

**[0085]** В другом аспекте данное изобретение описывает фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

**[0086]** В другом аспекте данное изобретение описывает способ лечения заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включая введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, при этом упомянутое заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, иммунологического заболевания, заболевания центральной нервной системы, воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек.

**[0087]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием.

**[0088]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой или сахарным диабетом I типа.

**[0089]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание центральной нервной системы (ЦНС) является болезнью Альцгеймера.

**[0090]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией.

**[0091]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника.

**[0092]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа.

**[0093]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом.

**[0094]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

**[0095]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности, и их комбинаций.

**[0096]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, млекопитающим является человек.

**[0097]** В другом аспекте, данное изобретение описывает способ блокировки калиевых каналов Kv1,3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанному в этом документе, его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

**[0098]** В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, млекопитающим является человек.

**[0099]** Любой из вариантов осуществления данного изобретения, описанный в этом документе, можно сочетать с любым другим вариантом осуществления данного изобретения, описанным в этом документе. Однозначно предполагается комбинация любого из вариантов осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, с любыми другими способами осуществления данного изобретения, описанными в этом документе. Более конкретно, выбор одного или нескольких способов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, может должным образом сочетаться с выбором одного или нескольких способов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, для любой другой группы заместителей. Такое сочетание может быть сделано в любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, или в любой формуле, описанной в этом документе.

### **Подробное описание изобретения**

#### ***Определения***

**[0100]** Ниже приведены определения терминов, использованных в данном описании. Начальное определение, данное для группы или термина в этом документе, применяется к этой группе или термину во всем объеме данного описания, индивидуально или как часть другой группы, если не указано иначе. Если не указано иначе, все технические и научные термины, использованные в этом документе, имеют такое же значение, в каком их понимают обычные специалисты в данной области.

**[0101]** Термины “алкил” и “алкильный” относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительным образом от 1 до 6 атомов углерода. Примеры “алкилов” включают метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, и подобные. Термин “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил” относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, и изобутил. Термин “замещенный алкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF<sub>3</sub> или алкильная

группа, замещенная  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ , или  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ , при этом каждая из  $\text{R}_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  и  $\text{R}_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $\text{R}_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, группы, такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

**[0102]** Термин “алкенил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают этенильную группу или аллильную группу. Термин “ $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  алкенил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, такому как 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-димети-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. Термин “замещенный алкенил” относится к алкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген, алкильная группа, галогенированная алкильная группа (например, алкильная группа, замещенная одним галогеновым заместителем или несколькими галогеновыми заместителями, такая как  $\text{CF}_3$  или  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , циклоалкильная

группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $S(=O)R_e$ ,  $S(=O)_2R_e$ ,  $P(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2OR_e$ ,  $P(=O)_2OR_e$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bS(=O)_2R_e$ ,  $NR_bP(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2NR_bR_c$ ,  $P(=O)_2NR_bR_c$ ,  $C(=O)OR_d$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_e$ ,  $NR_dC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_a$ , или  $NR_bP(=O)_2R_e$ , при этом каждая из  $R_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $R_b$  и  $R_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $R_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными.

**[0103]** Термин “алкинил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углеродную связь. Примеры таких групп включают этинильную группу. Термин “ $C_2$ - $C_6$  алкинил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углеродную связь, такому как 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, или гекс-3-инил. Термин “замещенный алкинил” относится к алкинильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителей, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $CF_3$  или алкильная группа, замещенная  $CCl_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=O$ ),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $S(=O)R_e$ ,  $S(=O)_2R_e$ ,  $P(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2OR_e$ ,  $P(=O)_2OR_e$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bS(=O)_2R_e$ ,  $NR_bP(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2NR_bR_c$ ,  $P(=O)_2NR_bR_c$ ,  $C(=O)OR_d$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_e$ ,  $NR_dC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_a$ , или  $NR_bP(=O)_2R_e$ , при этом каждая из  $R_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом,

или арильной группой; каждая из  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $R_b$  и  $R_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $R_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными.

**[0104]** Термин “циклоалкил” относится к полностью замещенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Термин “ $C_3$ - $C_7$  циклоалкил” может означать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, или циклогептил. Термин “замещенный циклоалкил” относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $CF_3$  или алкильная группа, замещенная  $CCl_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=O$ ),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $S(=O)R_e$ ,  $S(=O)_2R_e$ ,  $P(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2OR_e$ ,  $P(=O)_2OR_e$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bS(=O)_2R_e$ ,  $NR_bP(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2NR_bR_c$ ,  $P(=O)_2NR_bR_c$ ,  $C(=O)OR_d$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_e$ ,  $NR_dC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_a$ , или  $NR_bP(=O)_2R_e$ , при этом каждая из  $R_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $R_b$  и  $R_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $R_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-

присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

**[0105]** Термин “циклоалкенил” относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, и др. Термин “замещенный циклоалкенил” относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $\text{CF}_3$  или алкильная группа, замещенная  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ , или  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ , при этом каждая из  $\text{R}_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  и  $\text{R}_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $\text{R}_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную

арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

**[0106]** Термин “арил” относится к циклической, ароматической углеводородной группе, имеющей от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклической или бициклической группе, такой как фенил, бифенил или нафтил. В случае двух или более ароматических колец (бициклическая группа, и др.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил), или быть конденсированы (например, нафтил, фенентренил и подобные). Термин “конденсированной ароматическое кольцо” относится к молекулярной структуре, имеющей два или более ароматических колец, при этом два смежных ароматических кольца имеют два общих атома углерода. Термин “замещенный арил” относится к арильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 3 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $\text{CF}_3$  или алкильная группа, замещенная  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{R}_c$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_c$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_c$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ , или  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_c$ , при этом каждая из  $\text{R}_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  и  $\text{R}_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $\text{R}_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают конденсированные циклические группы, особенно конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где

вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

**[0107]** Термин “биарил” относится к двум арильным группам, соединенным одинарной связью. Термин “бигетероарил” относится к двум гетероарильным группам, соединенным одинарной связью. Подобным образом, термин “гетероарил-арил” относится к гетероарильной группе и арильной группе, соединенным одинарной связью, и термин “арил-гетероарил” относится к арильной группе и гетероарильной группе, соединенным одинарной связью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, число атомов в кольцах гетероарильной и/или арильной группы используется для обозначения размеров арильного или гетероарильного кольца заместителя. Например, 5,6-гетероарил-арил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил присоединен к 6-членной арильной группе. Подобным образом могут обозначаться и другие комбинации и размеры колец.

**[0108]** Термин “карбоцикл” или “углеродный цикл” относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце, или циклическим, ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин “карбоцикл” включает циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную и арильную группу, как было описано выше в этом документе. Термин “замещенный карбоцикл” относится к карбоциклической группе или группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, описанные выше для замещенной циклоалкильной группы, замещенной циклоалкенильной группы, замещенной циклоалкинильной группы и замещенной арильной группы. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом месте или местах, доступных для присоединения, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

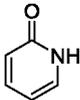
**[0109]** Термины “гетероцикл” и “гетероциклический” относятся к полностью насыщенным, или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (например, “гетероарил”) циклическим группам (например, 3-7-членные моноциклические, 7-11-членные бициклические, или 8-16членные трициклические кольцевые системы), имеющим по меньшей мере один гетероатом в кольце, имеющем в своем составе по меньшей мере один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может независимо быть насыщенным, или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3, или 4 гетероатомов, выбираемых из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом гетероатомы азота и серы возможно могут быть окислированы, и гетероатомы азота возможно могут быть кватернизированны. (Термин “гетероарил” относится к гетероарильной группе, имеющий кватернизированный атом азота и тем самым несущий позитивный заряд).

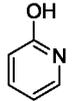
Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной молекуле по любому гетероатому или углеродному атому кольца или системы колец. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазеринил, азеринил, гексагидродиазеринил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, и подобные. 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), триазинилазеринил, тетрагидрохинолинил и подобные. Примеры трициклических

гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и подобные.

**[0110]** Термины “замещенный гетероцикл” и “замещенная гетероциклическая” (такой как “замещенная гетероарильная группа”) относятся к гетероциклу или гетероциклической группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителей, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $\text{CF}_3$  или алкильная группа, замещенная  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ , или  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ , при этом каждая из  $\text{R}_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  и  $\text{R}_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $\text{R}_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом месте или местах, доступных для присоединения, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0111] Термин “оксо” относится к группе заместителей типа  $\neq\text{O}$ , которые могут быть присоединены к атому углерода кольца углеродного цикла или гетероцикла. Если оксогруппа присоединяется к атому углерода ароматической группы, например, арильной или гетероарильной группы, связи ароматического кольца могут перегруппироваться для удовлетворения требований валентности. Например, пиридин с заместителем в виде 2-

оксогруппы может иметь структуру , которая также включает ее таутомерную

форму .

[0112] Термин “алкиламино” относится к группе, имеющей структуру  $-\text{NHR}'$ , при этом  $\text{R}'$  является водородом, алкильной или замещенной алкильной группой, циклоалкильной или замещенной циклоалкильной группой, согласно описанию, приведенному в этом документе. Примеры алкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, метиламиногруппу, этиламиногруппу, *n*-пропиламиногруппу, изо-пропиламиногруппу, циклопропиламиногруппу, *n*-бутиламиногруппу, *tert*-бутиламиногруппу, неопентиламиногруппу, *n*-пентиламиногруппу, гексиламиногруппу, циклогексиламиногруппу, и подобные.

[0113] Термин “диалкиламино” относится к группе, имеющей структуру  $-\text{NRR}'$ , при этом  $\text{R}$  и  $\text{R}'$  каждый независимо является алкильной или замещенной алкильной группой, циклоалкильной или замещенной циклоалкильной группой, циклоалкенильной или замещенной циклоалкенильной группой, арильной или замещенной арильной группой, гетероциклом или замещенным гетероциклом, согласно описанию, приведенному в этом документе.  $\text{R}$  и  $\text{R}'$  в диалкиламиногруппе могут быть одинаковыми или разными. Примеры диалкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, диметиламиногруппу, метилэтиламиногруппу, диэтиламиногруппу, метилпропиламиногруппу, ди(*n*-пропил)аминогруппу, ди(*iso*-пропил)аминогруппу, ди(циклопропил)аминогруппу, ди(*n*-бутил)аминогруппу, ди(*tert*-бутил)аминогруппу, ди(неопентил)аминогруппу, ди(*n*-пентил)аминогруппу, ди(гексил)аминогруппу, ди(циклогексил)аминогруппу, и подобные. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $\text{R}$  и  $\text{R}'$  являются связанными с образованием циклической структуры. Образованная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры образованных циклических групп включают, не ограничиваясь этим, азиридилил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, и тетразолил.

**[0114]** Термины “галоген” или “галогенная группа” относятся к хлору, бром, фтору или йоду.

**[0115]** Термин “замещенной” относится к вариантам осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или заместительная группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, или арильная группа или любая другая группа, описанная в этом документе) является замещенной одним или несколькими заместителями, где это возможно с точки зрения валентности, предпочтительным образом от 1 до 6 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как  $\text{CF}_3$  или алкильная группа, замещенная  $\text{CCl}_3$ ), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например,  $=\text{O}$ ),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , алкильная группа, галоген-замещенная алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ ,  $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ , или  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ , при этом каждая из  $\text{R}_a$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  и  $\text{R}_d$  независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из  $\text{R}_e$  независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. В приведенных выше примерах заместителей, группы, такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными. Термин “возможно замещенная” относится к таким вариантам осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или заместительная группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, или арильная группа, или

любая другая группа, описанная в этом документе) может быть или не быть замещенной одним или несколькими из вышеупомянутых заместителей.

**[0116]** Если не указано иначе, подразумевается, что любой гетероатом с незаполненной валентностью замещен таким количеством атомов водорода, чтобы выполнить требования валентности.

**[0117]** Соединения по данному изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Ссылку на соединение по данному изобретению нужно понимать как включающую также ссылку на его соли, если не указано иначе. Термин “соль (соли)”, при употреблении в этом документе, обозначает кислотные и/или щелочные соли, образованные от неорганических и/или органических кислот и оснований. Кроме того, если соединение по данному изобретению содержит и щелочную группу, такую как, не ограничиваясь этим, пиридин или имидазол, и кислотную группу, такую как, не ограничиваясь этим, карбоксильную кислоту, возможно образование цвиттер-иона (“внутренней соли”), который является включенным в термин “соль (соли)” при его употреблении в этом документе. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые соли (например, нетоксичные и физиологически приемлемые), однако другие соли также могут быть пригодны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут входить в способ получения соединений. Соли соединений по данному изобретению могут быть получены, например, в результате реакций соединений, описанных в этом документе, с некоторыми количествами кислот или оснований, такими как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль может выпасть в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

**[0118]** Соединения по данному изобретению, содержащие щелочную группу, такую как, не ограничиваясь этим, амин или пиридин, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензенсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, хемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидроксипропансульфонаты (например, 2-гидроксипропансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты (например, 2-нафталенсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты,

персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты, и подобные.

**[0119]** Соединения по данному изобретению, содержащие кислотные группы, такие как, не ограничиваясь, фенольную группу или карбоксильную кислоту, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрий, литий и калий, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабиэтил) этилендиамин), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-глюкамиды, t-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и подобными.

Основные азотосодержащие группы могут быть кватернизированы с такими агентами, как галиды низших алкилов (например, метил, этил, пропил, и бутил хлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил, и диамил сульфаты), длинноцепочные галиды (например, децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды), арлкил галиды (например, бензил и фенэтил бромиды), и другие.

**[0120]** Пролекарства и сольваты соединений по данному изобретению также являются включенными в данное изобретение. Термин “пролекарство” при употреблении в этом документе означает соединение, которое при введении субъекту претерпевает химическое превращение в ходе метаболического или химического процесса с образованием соединения по данному изобретению, или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по данному изобретению включают, например, гидраты.

**[0121]** Соединения по данному изобретению, а также их соли и сольваты, могут существовать в своей таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы подразумеваются включенными в данное изобретение. При использовании в этом документе каждое изображение структуры соединения включает его таутомерные формы.

**[0122]** Все стереоизомеры соединений по данному изобретению (например те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода на различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, являются включенными в объем данного изобретения. Индивидуальные стереоизомеры

соединений по данному изобретению могут, например, быть практически свободными от других изомеров (например, как чистый или практически чистый оптический изомер с определенной активностью), или могут являться смесями, например, в виде рацематов, или смесей с любыми другими, или определенными другими стереоизомерами.

Хиральные центры по данному изобретению могут иметь S или R конфигурацию согласно определению, содержащемуся в рекомендациях Международного союза теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)) от 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделением или кристаллизацией диастереомерных производных, или разделением с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим способом, включая но не ограничиваясь этим, стандартные способы, такие как например образование солей с оптически активными кислотами с последующей кристаллизацией.

**[0123]** Соединения по данному изобретению после их получения предпочтительным образом выделяют и очищают для получения композиции, в которой количество соединения по весу больше или равно 90%, например, больше или равно 95%, больше или равно 99% (“практически чистые” соединения), которые затем используют или смешивают в соответствии с описанием, приведенным в этом документе. Такие “практически чистые” соединения по данному изобретению также являются включенными в объем данного изобретения.

**[0124]** Все конфигурационные изомеры соединений по данному изобретению являются включенными в объем данного изобретения, как в виде смесей, так и в чистой или в практически чистой форме. Определение соединений по данному изобретению включает как цис (*cis* (*Z*)) так и транс (*trans* (*E*)) алкеновые изомеры, а также *cis* и *trans* изомеры циклических углеводородов и гетероциклических колец.

**[0125]** В данной спецификации группы и их заместители можно выбирать для получения стабильных групп и соединений.

**[0126]** Определения конкретных функциональных групп и химических терминов приведены в этом документе более подробно. Для целей данного изобретения, химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей химических элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>е</sup> издание, внутренняя обложка, там же содержатся общие определения конкретных функциональных групп.

Кроме того, описание общих принципов органической химии, а также конкретных функциональных групп и их реакционной способности содержится в книге “Органическая химия”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), все содержание которой является включенной в данное изобретение посредством ссылки.

**[0127]** Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в определенной геометрической или стереоизомерной форме. Данное изобретение включает все такие соединения, включая *cis*- и *trans*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, и другие их смеси, как входящий в объем данного изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в таких заместителях, как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси, являются включенными в объем данного изобретения.

**[0128]** Изомерные смеси, содержащие любое соотношение изомеров, могут использоваться в соответствии с данным изобретением. Например, в случае комбинации только двух изомеров, все смеси с соотношением изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, или 100:0 являются включенными в объем данного изобретения. Специалистам в данной области будет очевидно, что аналогичные соотношения являются включенными в объем данного изобретения и для более сложных изомерных смесей.

**[0129]** Данное изобретение также включает меченные соединения с изотопами, которые являются идентичными соединениям, описанным в этом документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов замещены атомами, имеющими атомную массу или номер атомной массы, отличающийся от обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в число соединений по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения по данному изобретению, или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, содержащие вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем данного изобретения. Некоторые изотопно-меченные соединения по данному изобретению, например те, которые содержат радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , пригодны для применения в медикаментах и/или при анализах распределения субстрата в тканях. Тритированные изотопы, например  $^3\text{H}$  и углерод-14, например,  $^{14}\text{C}$ , являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, например,  $^2\text{H}$ , может

позволить получить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или возможность уменьшенной дозировки и тем самым, в некоторых обстоятельствах может являться предпочтительным. Меченые изотопами соединения в целом могут быть получены теми же способами, которые описаны на схемах в этом документе, а также в примерах, приведенных ниже, путем замены обычных реагентов легкодоступными изотопно-мечеными реагентами.

**[0130]** Если, например, желательно получить определенный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен с помощью асимметрического синтеза или путем получения производного с хиральным заместителем, после чего смесь диастереомеров можно разделить и удалить хиральный заместитель, получив в результате чистые желаемые энантиомеры. Альтернативным образом, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, можно синтезировать диастереомерные соли с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными специалистам в этой области, с последующим получением чистых энантиомеров.

**[0131]** Подразумевается, что соединения, описанные в этом документе, могут быть замещены любым количеством заместителей и функциональных групп. В целом, термин “замещенный”, предваряемый или не предваряемый термином “возможно”, и заместители, содержащиеся в формулах по данному изобретению, означают замещение водородных радикалов в указанных структурах на радикалы указанных заместителей. Если в любой указанной структуре есть несколько позиций, которые могут быть замещены более чем одним заместителем из указанной группы, то заместители в каждой позиции могут быть как одинаковыми, так и разными. При употреблении в этом документе, термин “замещенный” подразумевается включающим все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте, возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и линейные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для целей данного изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанные в этом документе, удовлетворяющие валентность этих гетероатомов. Также, данное изобретение не является ограниченным каким-либо образом в отношении

возможных заместителей органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предполагаемых в рамках данного изобретения, предпочтительным образом являются такими, чтобы образовать стабильные соединения, подходящие к применению в способах лечения, например, пролиферативных заболеваний. Термин “стабильный”, при употреблении в этом документе, предпочтительным образом относится к соединениям, обладающим достаточной стабильностью для их производства и сохранения целостности соединения в течение периода времени, достаточного для их обнаружения, и предпочтительным образом в течение периода времени, достаточного для их применения в целях, описанных в этом документе.

**[0132]** При употреблении в этом документе, термин “онкологическое заболевание” и эквивалентный ему термин “опухоль” относятся к заболеванию, для которого характерна аномальная репликация клеток хозяина в количестве, достаточном для обнаружения у субъекта. Онкологическое заболевание может относиться к злокачественным или доброкачественным. Онкологические заболевания и опухоли включают, не ограничиваясь этим, рак желчевыводящих путей; рак мозга; рак груди; рак шейки матки; хориондкарциному; рак кишечника; рак тела матки; рак пищевода; рак желудка; внутриэпителиальные опухоли; лейкемию; лимфому; рак печени; рак легких (например, мелкоклеточный или не мелкоклеточный); меланому; нейробластому; рак полости рта; рак яичников; рак поджелудочной железы; рак простаты; рак прямой кишки; рак почек; саркому; рак кожи; рак яичек; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Онкологические заболевания могут быть первичные или метастатические. С мутационным изменением компонента сигнального пути Ras могут ассоциироваться другие заболевания, кроме онкологических, и соединения, описанные в этом документе, могут применяться для лечения таких не-онкологических заболеваний. Такие не-онкологические заболевания могут включать: нейрофиброматоз; синдром Леопарда; синдром Ноонана; синдром Легиуса; синдром Костелло; кардио-кожно-лицевой синдром; наследственный фиброматоз десны 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и капиллярно- артериовенозный порок.

**[0133]** При употреблении в этом документе, термин “эффективное количество” относится к любому количеству, которое является необходимым или достаточным для достижения или способствованию достижению желаемого результата. В некоторых случаях эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. Терапевтически эффективное количество – это количество, являющееся необходимым или достаточным для достижения или способствования достижению желаемого

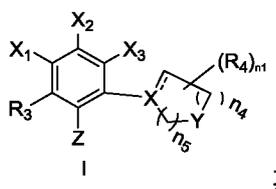
биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для каждого конкретного применения может отличаться в зависимости от таких факторов, как характер заболевания или состояния, конкретное применяемое вещество, размер субъекта, а также тяжесть состояния или заболевания. Специалист в данной области способен эмпирически определить эффективное количество конкретного вещества без необходимости проведения излишних экспериментов.

**[0134]** При употреблении в этом документе, термин “субъект” относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления данного изобретения, таким субъектом является млекопитающее. В одном варианте осуществления данного изобретения, таким субъектом является человек. В других вариантах осуществления данного изобретения, таким субъектом является позвоночное, не являющееся человеком, включая, но не ограничиваясь этим, приматов, лабораторных животных, домашний скот, беговых лошадей, домашних животных и диких животных.

### **Соединения**

**[0135]** Описаны новые соединения для применения в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1,3. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, проявляют свойства эффективного ингибирования калиевых каналов Kv1,3. Кроме того, заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, селективно блокируют каналы Kv1,3 и не блокируют канал hERG, и таким образом обладают желательным профилем сердечно-сосудистой безопасности.

**[0136]** В одном аспекте, описано соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



при этом

=== означает одинарную или двойную связь;

X является C, N, или CR<sub>4</sub> где это возможно с точки зрения валентности;

Y является C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>5</sub>, или O; при этом по меньшей мере один из X и Y является N возможно замещенным R<sub>5</sub> где это возможно с точки зрения валентности; при этом Y и любой из его соседних атомов кольца не соединяются вместе с образованием конденсированной кольцевой структуры;

Z является OR<sub>a</sub>;

$X_1$  является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

$X_2$  является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

$X_3$  является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

или, альтернативным образом,  $X_1$  и  $X_2$  и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

или, альтернативным образом,  $X_2$  и  $X_3$  и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

каждая из  $R_3$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ ;

каждая из  $R_4$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OR_a$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ , оксогруппой,  $(C=O)R_b$ ,  $(C=O)OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ , или  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ , или  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ ; при этом  $R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ ;

или две  $R_4$  группы вместе с атомом (атомами) углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную возможно замещенную карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из  $R_5$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой,  $R_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ ;

каждая из  $R_6$  и  $R_7$  независимо являются H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из  $R_a$  и  $R_b$  независимо является H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, возможно замещенной арильной группой, или

возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом,  $R_a$  и  $R_b$  вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарильная группа в  $X_1, X_2, X_3, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_a$ , или  $R_b$ , в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогены,  $CN, OR_8, -(CH_2)_{0-2}OR_8, N(R_8)_2, (C=O)N(R_8)_2, NR_8(C=O)R_8$ , и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из  $R_8$  независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две  $R_8$  группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждый из  $n_1$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3, где это возможно с точки зрения валентности;

каждый из  $n_3$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3; и

каждый из  $n_4$  и  $n_5$  независимо являются числом 0, 1 или 2.

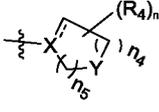
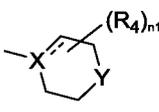
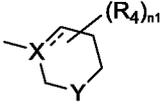
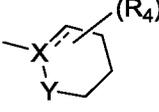
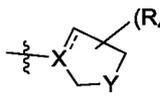
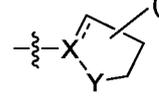
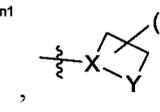
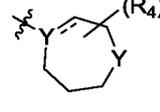
**[0137]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является числом, имеющим значение от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является числом, имеющим значение от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является числом, имеющим значение от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является числом, имеющим значение от 2 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  имеет значение 0.

**[0138]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_3$  является числом, имеющим значение от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_3$  является числом, имеющим значение от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_3$  является числом, имеющим значение от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_3$  является числом, имеющим

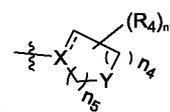


является  $CR_4$  и Y является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X является N и Y является  $NR_5$ .

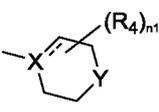
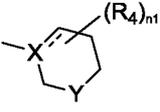
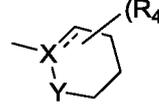
[0144] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

группа  обладает структурой , , , , , , или . В некоторых вариантах

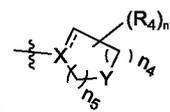
осуществления данного изобретения, структурная группа



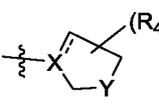
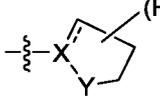
обладает

структурой , , или . В некоторых вариантах

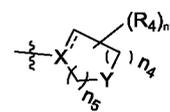
осуществления данного изобретения, структурная группа



обладает

структурой  или . В некоторых вариантах осуществления

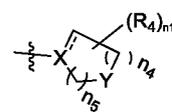
данного изобретения, структурная группа



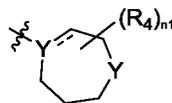
обладает структурой



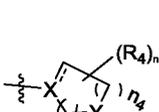
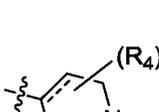
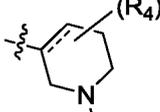
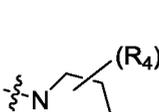
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

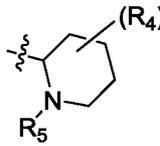
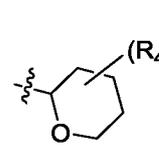
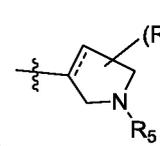
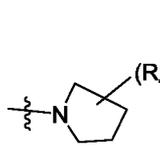
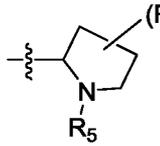


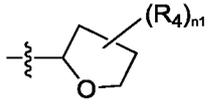
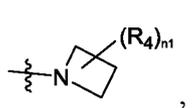
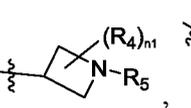
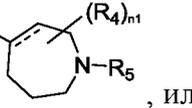
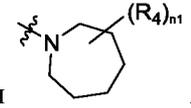
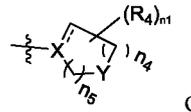
обладает структурой

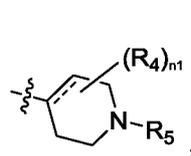
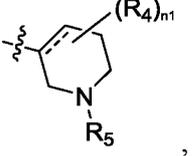
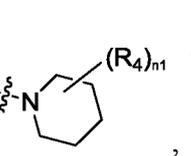
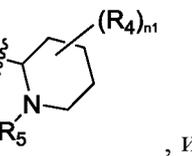
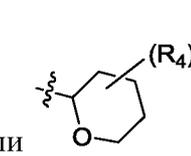


[0145] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

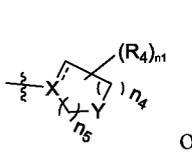
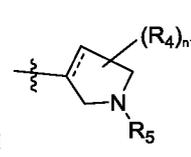
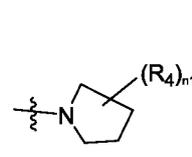
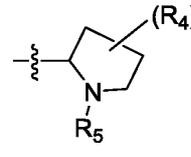
группа  обладает структурой , , ,

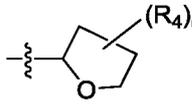
, , , , ,

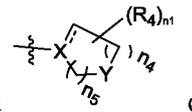
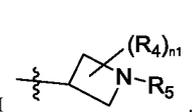





 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа
 
 обладает

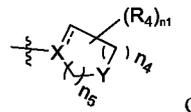
структурой
 




 .

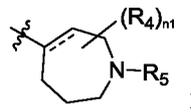
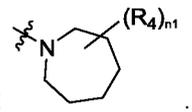
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа


 обладает структурой
 


 , или

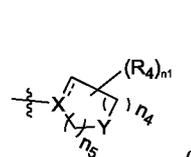
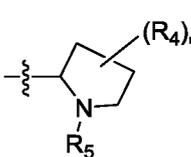
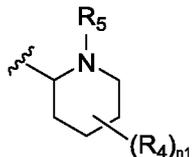
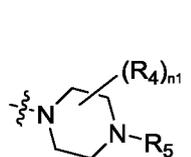

 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

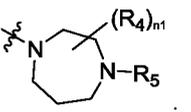
структурная группа
 
 обладает структурой или
 
 . В некоторых

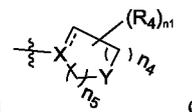
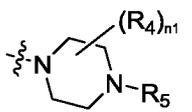
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа
 
 обладает

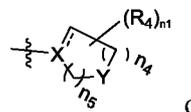
структурой
 
 или
 
 .

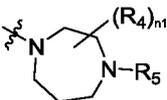
**[0146]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

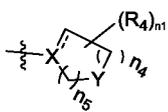
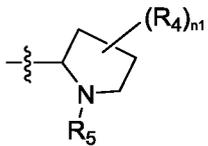
группа
 
 обладает структурой
 


 ,

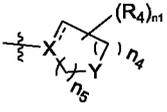
или
 
 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

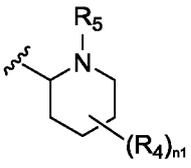
структурная группа
 
 обладает структурой
 
 . В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа
 
 обладает

структурой  . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

структурная группа  обладает структурой  . В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает

структурой .

**[0147]** В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является 0 и  $R_5$  является H или алкильной группой. В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения,  $n_1$  является 1 и  $R_5$  является H или алкильной группой.

**[0148]** В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения,  $R_5$  является H.

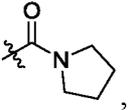
**[0149]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является H, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой,  $CF_3$ , или  $OR_a$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ , или N-содержащей гетероциклической группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является оксогруппой,  $(C=O)R_b$  или  $(C=O)OR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ , или  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является N-содержащей гетероциклической группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является H или алкильной группой. Не ограничивающие примеры алкильной группы включают метильную, этильную,

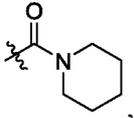
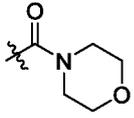
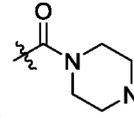
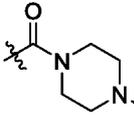
пропильную, изопропильную, n-бутильную, *iso*-бутильную, или *sec*-бутильную, пентильную, гесильную, гептильную и октильную группу.

**[0150]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, одна или несколько  $R_4$  являются  $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$  или  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, одна или несколько  $R_4$  являются  $OR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $-CH_2OR_a$ ,  $-CH_2NR_aR_b$ ,  $-CH_2CH_2OR_a$ , или  $-CH_2CH_2NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна или несколько  $R_4$  является  $(C=O)NR_aR_b$  или  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна или несколько  $R_4$  является  $(C=O)NR_aR_b$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна или несколько  $R_4$  является  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ .

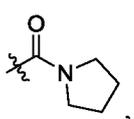
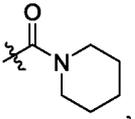
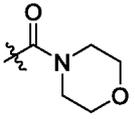
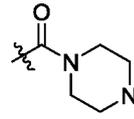
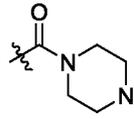
**[0151]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, одна или несколько  $R_4$  являются  $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$  или  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ ; при этом  $R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

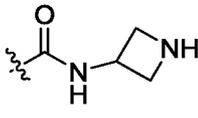
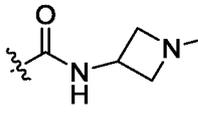
**[0152]** В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHMe_2$ ,  $CONMe_2$ ,  $NH(CO)Me$ ,  $NMe(CO)Me$ ,  $CH_2CONH_2$ ,  $CH_2CONHMe_2$ ,  $CH_2CONMe_2$ ,  $CH_2NH(CO)Me$ , или  $CH_2NMe(CO)Me$ . В других определенных вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $CH_2NH_2$ , ,

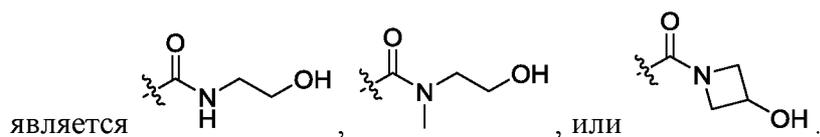
, , , или .

В других определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является

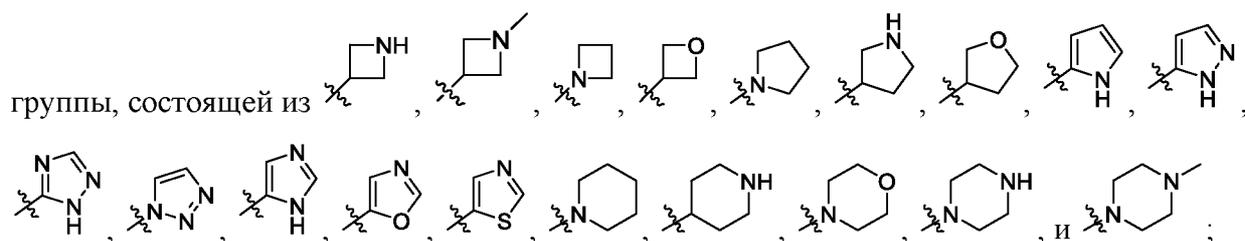
$CH_2OH$ ,  $CH_2NH_2$ , , , , , или .

В других определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  или .

вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$

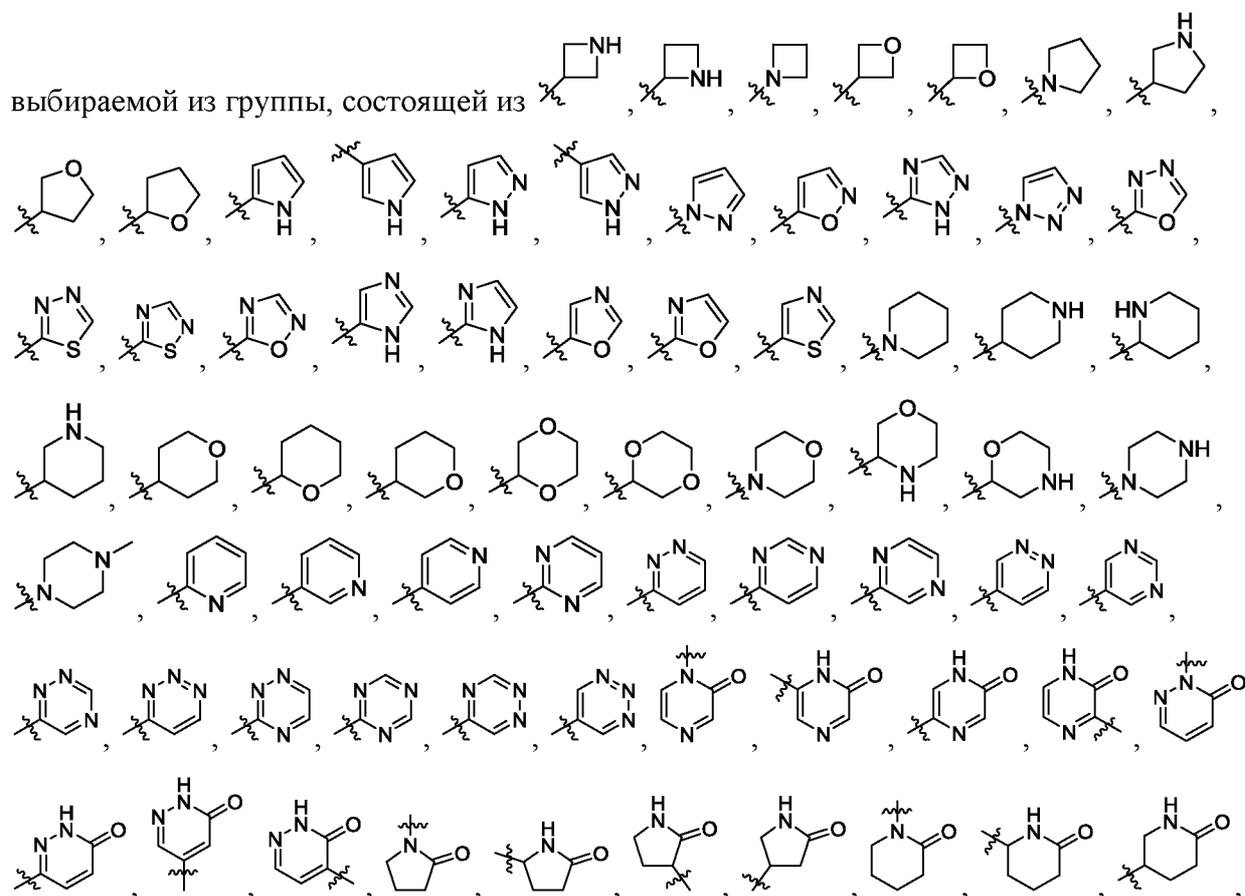


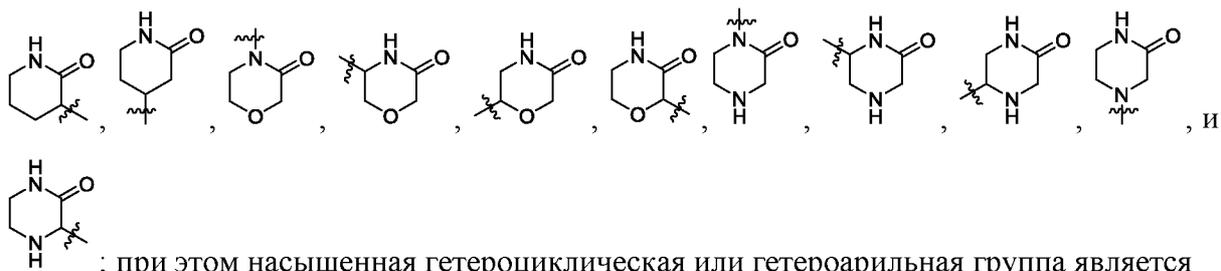
**[0153]** В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является возможно замещенной 4-, 5- или 6-членной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является гетероциклической группой, выбираемой из



при этом гетероциклическая группа является возможно замещенной алкильной группой, OH, оксогруппой, или  $(C=O)C_{1-4}$ алкильной группой, где это позволяет валентность.

**[0154]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_4$  является H, Me, Et, Pr, Bu, или насыщенной гетероциклической или гетероарильной группой,





; при этом насыщенная гетероциклическая или гетероарильная группа является возможно замещенной цианогруппой, циклоалкильной группой, фторированной алкильной группой, фторированной циклоалкильной группой, галогеном, OH, NH<sub>2</sub>, оксогруппой, или (C=O)C<sub>1-4</sub>алкильной группой, где это позволяет валентность.

**[0155]** В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, R<sub>4</sub> является H, галогеном, алкильной группой, OR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или оксогруппой. В других определенных вариантах осуществления данного изобретения, R<sub>4</sub> является H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, *iso*-Pr, Bu, *iso*-Bu, *sec*-Bu, или *tert*-Bu. В других определенных вариантах осуществления данного изобретения, R<sub>4</sub> является OH, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, NHEt, NMeEt, NEt<sub>2</sub>, или оксогруппой. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>4</sub> является H, галогеном, алкильной группой, OH, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe<sub>2</sub>, или CONMe<sub>2</sub>.

**[0155]** В других вариантах осуществления данного изобретения, две R<sub>4</sub> группы вместе с атомом (атомами) углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную возможно замещенную карбоциклическую или гетероциклическую группу.

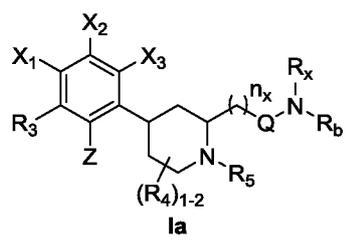
**[0156]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой, (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является H, алкильной группой, или циклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является арильной или гетероарильной группой.

**[0157]** В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)-алкил-OR<sub>a</sub>, (C=O)-алкил-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>. В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является (C=O)R<sub>a</sub> или (C=O)-алкил-OR<sub>a</sub>. В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R<sub>5</sub> является (C=O)-алкил-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> или (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>. В

некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_5$  является  $(C=O)NR_aR_b$ ,  $(C=O)CH_2NR_aR_b$ , или  $(C=O)CH_2CH_2NR_aR_b$ .

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из  $R_6$  и  $R_7$  независимо являются H или алкильной группой. В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения,  $CR_6R_7$  является  $CH_2$ ,  $CHMe$ ,  $CMe_2$ ,  $CHEt$ , или  $CEt_2$ . В некоторых определенных вариантах осуществления данного изобретения,  $CR_6R_7$  является  $CH_2$ .

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia:



в котором

$n_x$  является 0, 1, или 2;

Q является  $CR_6R_7$  или  $C=O$ ; и

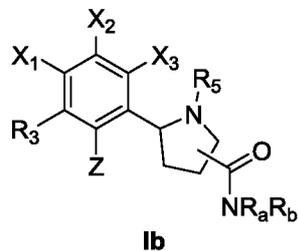
$R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_x$  является 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_5$  является H или Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является  $C=O$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $NR_xR_b$  является  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ ,  $NH(C=O)NH_2$ ,  $NMe(C=O)NH_2$ ,  $NH(C=O)NHMe$ ,  $NMe(C=O)NMe$ ,  $NH(C=O)NMe_2$ ,  $NMe(C=O)NMe_2$ , или  $SO_2Me$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $NR_xR_b$  является  $NH_2$ ,  $NHMe$ , или  $NMe_2$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $NR_xR_b$  является  $NH(C=O)NH_2$ ,  $NMe(C=O)NH_2$ ,  $NH(C=O)NHMe$ ,  $NMe(C=O)NMe$ ,  $NH(C=O)NMe_2$ , или  $NMe(C=O)NMe_2$ .

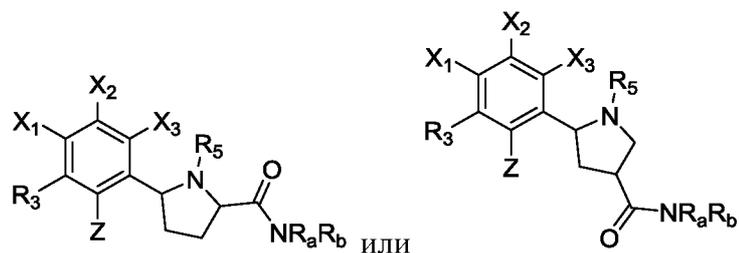
**[0161]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, --- обозначает одинарную связь; X является  $CR_4$ ; Y является O или  $NR_5$ ;  $R_3$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ ;  $R_4$  является H, алкильной группой, или  $(C=O)NR_aR_b$ ;  $R_5$  является H или

алкильной группой;  $n_1$  является 1, 2, или 3;  $n_4$  является 0, 1 или 2; и  $n_5$  является 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_4$  является  $(C=O)NR_aR_b$ .

**[0162]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение обладает структурой Формулы 1b:

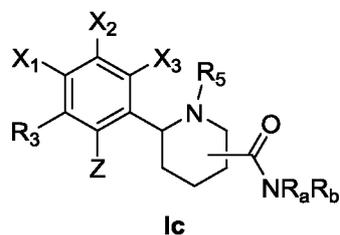


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

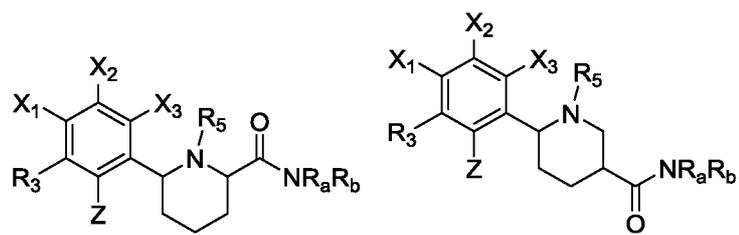


соединение обладает структурой

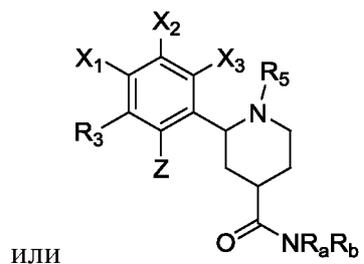
**[0163]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение обладает структурой Формулы 1c:



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,



соединение обладает структурой



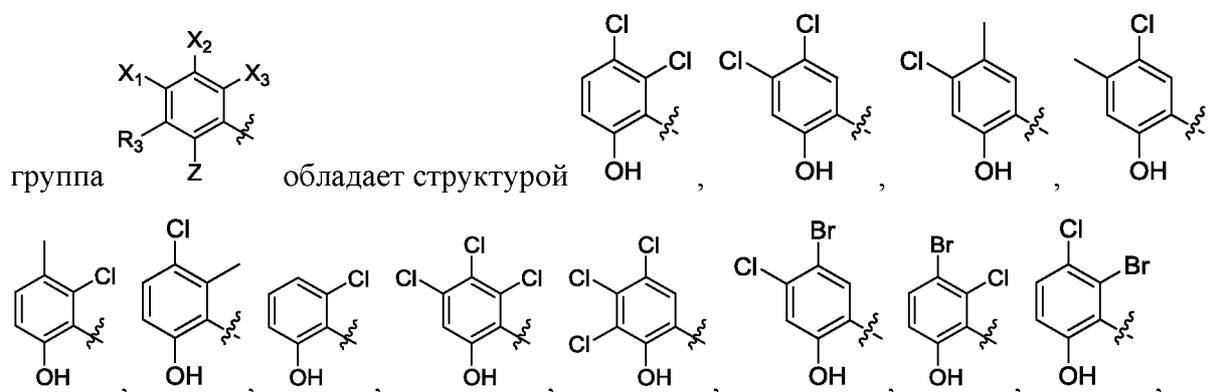
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является  $OR_a$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является OH или  $(C_1-C_4$  алкил). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является OH,

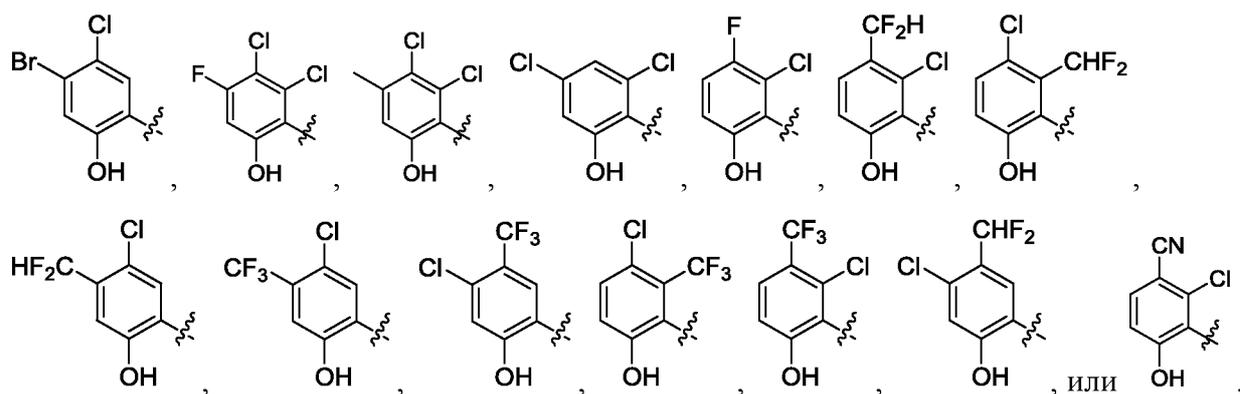


осуществления данного изобретения,  $X_2$  является Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_2$  является  $CF_3$  или  $CF_2H$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_2$  является  $CF_2Cl$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_2$  является F.

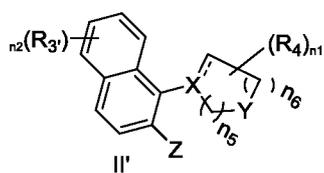
**[0166]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H, галогеном, CN, алкильной группой, галогенированной алкильной группой, циклоалкильной группой, или галогенированной циклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H, галогеном, алкильной группой, или галогенированной алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H или галогеном. В других вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является фторированной алкильной группой или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H, F, Cl, Br, Me,  $CF_2H$ ,  $CF_2Cl$ , или  $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H, F, или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является F или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является H или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является F. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является  $CF_3$  или  $CF_2H$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является  $CF_2Cl$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $X_3$  является F.

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



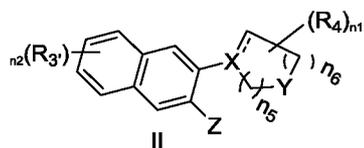


[0168] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по Формуле I обладает структурой Формулы II,



; при этом каждая из  $R_3$  независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и  $n_2$  является числом, имеющим значение от 0 до 3 и другие заместители соответствуют описанным в этом документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является галогеном.

[0169] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по Формуле I обладает структурой Формулы II,

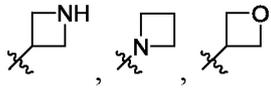
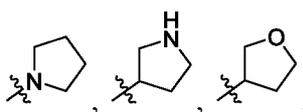
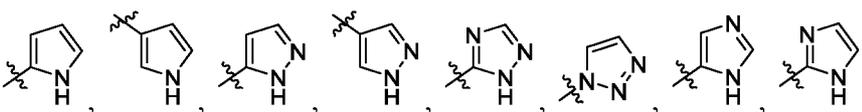
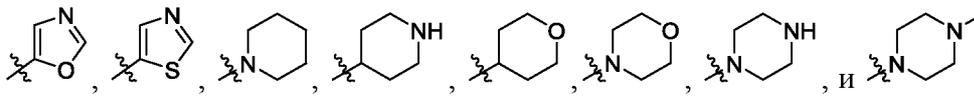


; при этом каждая из  $R_3$  независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и  $n_2$  является числом, имеющим значение от 0 до 3 и другие заместители соответствуют описанным в этом документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является галогеном.

[0170] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_2$  является числом, имеющим значение от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_2$  является числом, имеющим значение от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_2$  имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_2$  имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $n_2$  имеет значение 1.

[0171] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой, CN,  $CF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H, алкильной группой,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ , галогеном,  $NR_aR_b$ , или  $NR_b(C=O)R_a$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является алкильной группой или фторированной алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , или Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_3$  является H.

[0172] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является H или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является H, Me, Et, Pr, или Bu. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$  независимо является

гетероциклической группой, выбираемой из группы, состоящей из , , , ; при этом

гетероцикл является возможно замещенным алкильной группой, OH, оксогруппой, или  $(C=O)C_{1-4}$ алкильной группой, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае  $R_a$  или  $R_b$

независимо является H или .

[0173] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,  $R_a$  и  $R_b$  вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0174] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $X_1$ ,  $X_2$ , и  $X_3$  могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $R_3$  может быть замещена 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $R_4$  может быть замещена 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $R_5$  может быть замещена 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $R_6$  и  $R_7$  могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, и гетероарильная группа в  $R_a$  и  $R_b$  могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из

группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это позволяет валентность.

**[0175]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R<sub>8</sub> независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R<sub>8</sub> независимо является H или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R<sub>8</sub> является замещенной гетероциклической группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, две R<sub>8</sub> группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

**[0176]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из соединений 1-127, как показано в Таблице 1 ниже.

### *Сокращения*

ACN	Ацетонитрил (АЦН)
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил (БОК)
CDI	Карбонилдиимидазол (КДИ)
DAST	Диэтиламин серы трифторид (ДАСТ)
DCE	Дихлорэтан (ДХЭ)
DCM	Дихлорметан (ДХМ)
DIBAL или DIBAL-H	Диизобутилалюминий гидрид (ДИБАЛ, ДИБАЛ-Г)
DIPA	Диизопропиламин (ДИПА)
DMAP	4-Диметиламинопиридин (ДМАП)
DME	Диметоксиэтан (ДМЭ)
DMF	Диметил формаид (ДМФ)
EA	Этил ацетат (ЕА)
EDCI или EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
FA	Муравьиная кислота
HATU	<i>N</i> -[(диметиламино)(3 <i>H</i> -1,2,3-триазол(4,4- <i>b</i> )пиридин-3-илокси)метилен]- <i>N</i> -метилметанаминий гексафторфосфат
HOBT	Гидроксibenзотриазол

IPA	Изопропиловый спирт
LDA	Литий диизопропиламид (ЛДА)
PE	Петролейный эфир (ПЭ)
PMB	4-метоксibenзил (ПМБ)
SEM	Триметилсилилэтоксиметил
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламмоний фторид
TEA	Триэтиламин (ТЭА)
TFA	Трифторуксусная кислота (ТФА)
THF	Тetraгидрофуран (ТГФ)

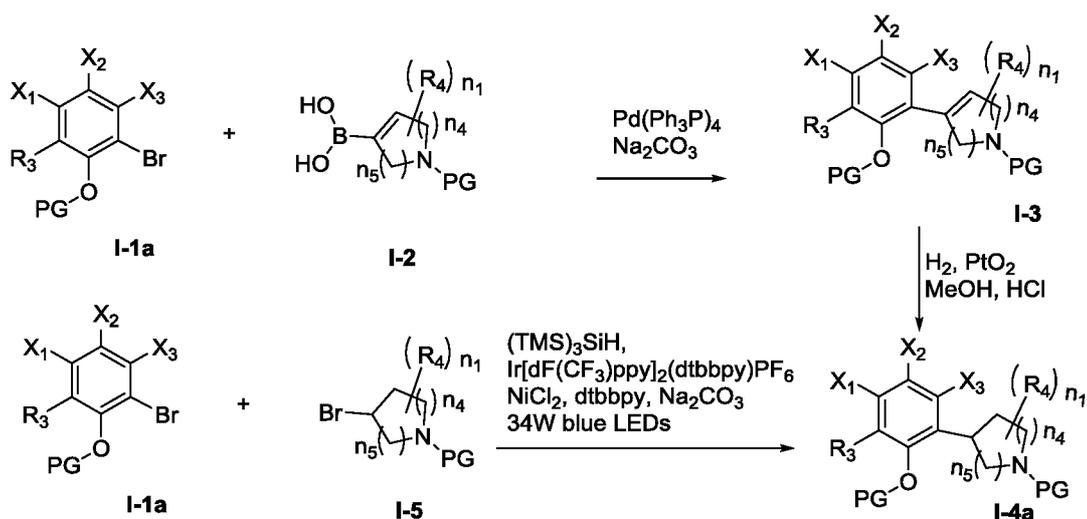
### **Способы получения**

**[0177]** Ниже приведены общие схемы синтеза для получения соединений по данному изобретению. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения способов получения, которые специалист в данной области может использовать для производства соединений по данному изобретению. Для специалиста в данной области будут очевидны различные способ синтеза. Кроме того, для получения желаемых соединений различные стадии синтеза могут производиться в различной последовательности. Все цитируемые здесь документы являются включенными во всей полноте посредством ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстративными, но не ограничивающими в отношении получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в этом документе.

**[0178]** На схемах 1-6 ниже описаны способы синтеза, которые можно использовать для получения соединения по данному изобретению, например, соединений имеющих структуру согласно Формуле I или их прекурсоров. Различные модификации этих способов, ведущие к получению результатов, аналогичных результатам по данному изобретению, могут быть очевидны для специалиста в данной области. В приведенных ниже вариантах осуществления данного изобретения в качестве примеров описываются способы синтеза с использованием соединений, имеющих структуру согласно Формуле I или их прекурсоров. Общий способ синтеза, описанный на Схемах 1-6 и в примерах, описанных в экспериментальном разделе ниже, иллюстрируют способы, использованные для получения соединений, описанных в этом документе.

**[0179]** Соединения I-1a, I-2, и I-5 как показано на Схеме 1 могут быть получены любым способом, известным в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 1, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Вос, другие алкоксикарбонильные группы,

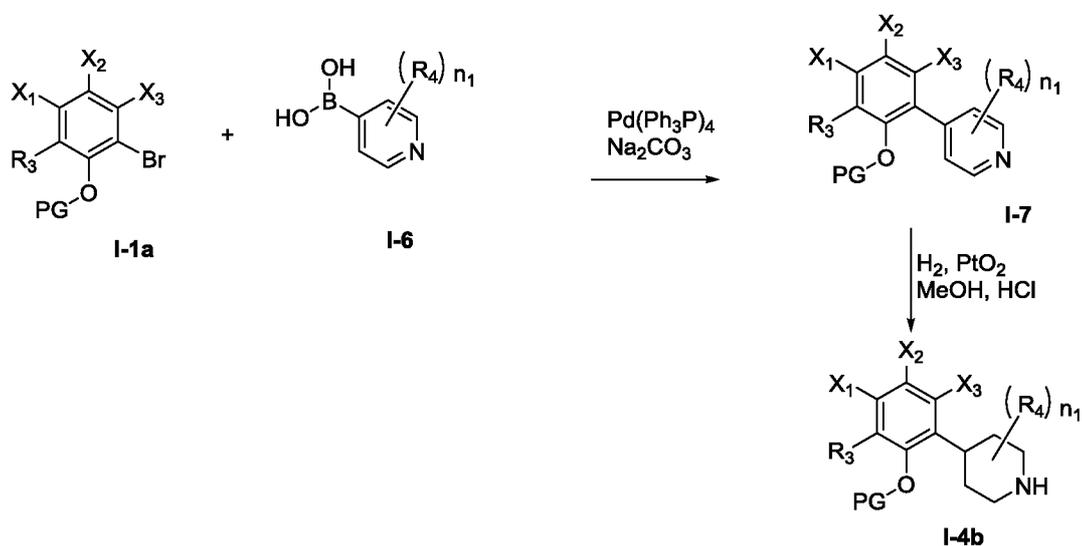
диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для ОН или аминогруппы. Другие заместители описаны в этом документе. Как показано на Схеме 1, соединения, описанные в этом документе, в которых X является C или CR<sub>4</sub> могут быть получены реакцией бромбензола с бороновой кислотой или бромгетероциклом. Бромбензол I-1a вступает в реакцию Сузуки с гетероциклической винилбороновой кислотой I-2 в присутствии основания, такого как карбонат натрия и подходящего катализатора, такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> с образованием аддукта I-3. Двойную связь в I-3 затем восстанавливают путем гидрирования в присутствии PtO<sub>2</sub> и HCl в таком растворителе, как метанол с образованием промежуточного соединения I-4a. Альтернативным образом, I-1a может вступить в реакцию с насыщенным бромгетероциклом I-5 в реакции фотовосстановления с участием триметилсилилсилана, комбинации иридиевого и никелевого катализатора (например, Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> и NiCl<sub>2</sub>, соответственно) при облучении синим светодиодным (LED) светом с прямым образованием I-4. После удаления N-защитной группы амина соединения I-4a, амин I-4a можно модифицировать путем ацилирования, алкилирования или восстановительного аминирования способами, известными специалистам в этой области. В случаях, когда R<sub>4</sub> является такой функциональной группой, как сложный эфир или нитрил, ее можно конвертировать в другие заместители способами, известными специалистам в этой области. Кроме того, двойную связь в I-3 можно функционализировать, например, путем гидроборирования. ОН-защитную группу в соединении I-4a можно селективно удалить.



Scheme 1

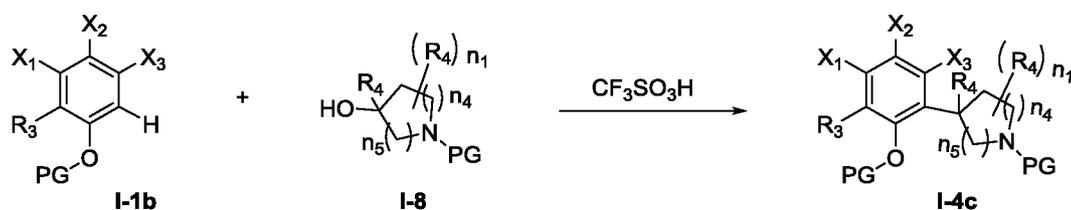
[0180] Соединения I-1a и I-6 как показано на Схеме 2 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 2, PG относится к защитной группе.

Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH. Другие заместители, указанные на Схеме 2, также описаны в этом документе. Для соединений, описанных в этом документе, в которых  $n_4$  является 1 и  $n_5$  является 2, 6-членный цикл можно получить путем синтеза, описанного на Схеме 2. Как показано на Схеме 2, реакция Сузуки между I-1a и пиридинборной кислотой I-6 в присутствии основания, такого как карбонат натрия и подходящего катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  приводит к образованию аддукта I-7, который затем можно восстановить путем гидрирования в присутствии  $\text{PtO}_2$  и  $\text{HCl}$  в таком растворителе, как метанол, с образованием I-4b. Защитную группу в соединении I-4b затем можно селективно удалить с образованием соединения Формулы I или его прекурсора.



**[0181]** Соединения I-1b и I-8 как показано на Схеме 3 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 3, PG относится к защитной группе.

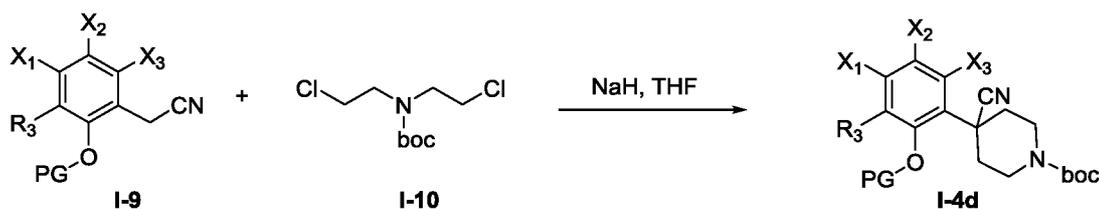
Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH или аминогруппы. Другие заместители, показанные на Схеме 3, описаны в этом документе. Для соединений, описанных в этом документе, в которых X является  $\text{CR}_4$  и  $\text{R}_4$  является алкилом, реакция бензола I-1b с третичным спиртом I-8 в присутствии трифлатной кислоты приводит к образованию I-4c (Схема 3). Защитные группы в соединении I-4c можно затем селективно удалить с получением соединения Формулы I или его прекурсора.



Scheme 3

[0182] Соединения I-9 и I-10 как показано на Схеме 4 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 4, PG относится к защитной группе.

Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH. Другие заместители, показанные на Схеме 4, описаны в этом документе. Для соединений, описанных в этом документе, в которых X является CR<sub>4</sub> и R<sub>4</sub> является функциональной группой, соединения, описанные в этом документе, в которых n<sub>4</sub> является 1 и n<sub>5</sub> является 2, могут быть получены алкилированием фенилацетонитрила I-9 с помощью *N*-*boc*-*bis*-хлорэтиламина I-10 в присутствии основания, такого как NaH, в таком растворителе, как ТГФ, с образованием пиперидин нитрила I-4d, как показано на Схеме 4. Нитрил затем можно конвертировать в другие группы, такие как сложный эфир, аминометил, гидрометил или амин способами, известными специалистам в этой области. Защитные группы в соединении I-4c (PG, *boc*) можно затем селективно удалить с образованием соединения Формулы I или его прекурсора.

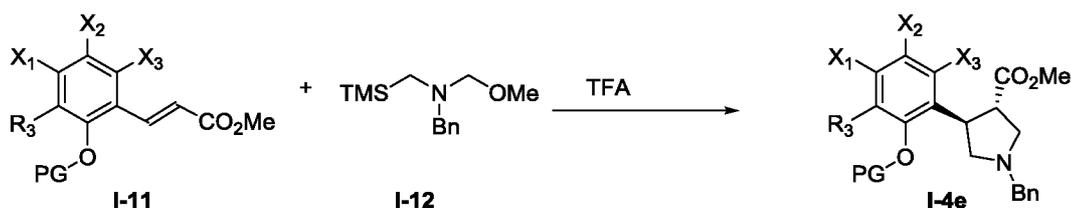


Scheme 4

[0183] Соединения I-11 и I-12 как показано на Схеме 5 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 5, PG относится к защитной группе.

Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH. Другие заместители, показанные на Схеме 5, описаны в этом документе. Для соединений, описанных в этом документе, обладающих 5-членными кольцами (например,

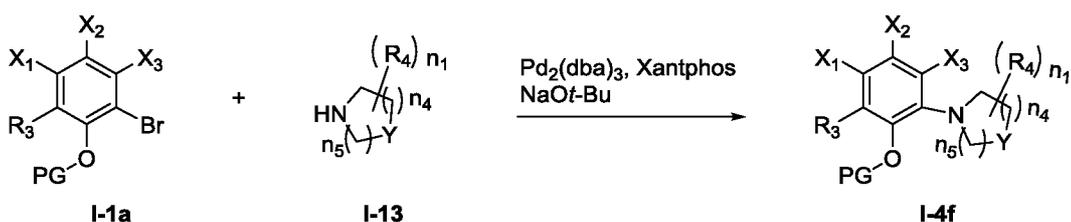
$n_4=n_5=1$ ), в которых X является СН и  $R_4$  является функциональной группой, соединения могут быть получены с помощью диполярного циклоприсоединения метилциннамата I-11 к *N*-метоксиметил-*N*-триметилсилилметилбензиламину I-12 в присутствии такой кислоты, как TFA. Продукт I-4e, полученный таким образом, можно дебензилировать (например, с помощью 1-хлорэтил хлорформата) и полученный амин можно далее функционализировать способами, известными специалистам в этой области. Защитную группу в соединении I-4e можно селективно удалить с образованием соединения Формулы I или его прекурсора.



Scheme 5

**[0184]** Соединения I-1a и I-13 как показано на Схеме 6 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 6, PG относится к защитной группе.

Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для ОН. Другие заместители, показанные на Схеме 6, описаны в этом документе. Для соединений, описанных в этом документе, в которых X является N и Y является  $CR_4$  или замещенным подходящим образом, или защищенным N, соединения можно получить из бромбензола I-1a путем аминирования по Бухвальду-Хартвигус циклическим амином I-13 в присутствии палладиевого катализатора (например,  $Pd_2(dba)_3$ ) и подходящего лиганда, такого как ксантифос (Xantphos), х-фос (X-phos) или руфос (Ruphos) в присутствии основания (например,  $NaOt-Bu$ ) с образованием I-4f как показано на Схеме 6. Защитную группу в соединении I-4f можно удалить с образованием соединения Формулы I или его прекурсора.



Scheme 6

**[0185]** Реакции, описанные на Схемах 1-6 можно проводить в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают, не ограничиваясь этим, ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, ДМФ, ТГФ, МТВЕ, или толуол. Реакции, описанные на Схемах 1-6, можно проводить в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота или аргона, или такую реакцию можно проводить в запечатанном сосуде. Реакционную смесь можно нагревать в микроволновой печи или нагревать до повышенной температуры. Подходящие повышенные температуры включают, не ограничиваясь этим, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °С или выше, или же может использоваться температура кипения выбранного растворителя. Альтернативным образом, реакцию можно охлаждать в охлаждающей бане до температуры ниже комнатной температуры, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78, или -90 °С. Реакционную смесь можно обрабатывать, удаляя растворитель или отделять фазу органического растворителя с использованием одной или нескольких водных фаз, каждая из которых может содержать NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, или NH<sub>4</sub>Cl. Растворитель из органической фазы можно удалить с помощью вакуумного упаривания, и образованный осадок можно очистить с помощью колонки на силикагеле или жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

#### ***Фармацевтические композиции***

**[0186]** Данное изобретение также описывает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно из соединений, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

**[0187]** В другом аспекте, данное изобретение описывает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбираемое из группы, состоящей из соединений Формулы I, как описано в этом документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

**[0188]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, композиция представлена в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композицию можно вводить субъекту любым подходящим способом, включая, без ограничений, оральное и парентеральное введение.

**[0189]** Фраза “фармацевтически приемлемый носитель” при употреблении в этом документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или

энкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспортировку рассматриваемого фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть “приемлемым” в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции, и отсутствия вреда для пациента. 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; целлюлозу, и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; такие носители как кокосовое масло и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтилен гликоль; сложные эфиры, такие как этил олеат и этил лаурат; агар; буферные агенты, такие как магний гидроксид и алюминий гидроксид; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые субстанции, применяемые в фармацевтических составах. Термин “носитель” обозначает органический или неорганический ингредиент, натурального или искусственного происхождения, с которым комбинируют активный ингредиент для облегчения его применения. Компоненты фармацевтических композиций также способны смешиваться с соединениями по данному изобретению и друг с другом таким образом, чтобы отсутствовало такое взаимодействие, которое способно существенно ухудшить желаемую фармацевтическую эффективность.

**[0190]** Как было указано выше, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтические агенты могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин “фармацевтически приемлемая соль”, в этом отношении относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли присоединения кислоты соединения по данному изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* во время финального выделения и очищения соединения по данному изобретению или в результате отдельной реакции очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и выделения образовавшейся соли. Примеры солей 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, лаурилсульфонат и подобные. См. например Berge *et al.*, (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (истояник является полностью включенным в этот документ посредством ссылки).

**[0191]** Фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, образованные от нетоксичных органических и неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли происходящие от неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная, и им подобные; соли, происходящие от органических кислот, такие как уксусная, бутионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глютаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая, и им подобные.

**[0192]** В других случаях, соединения по данному изобретению могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, быть способными к формированию фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин “фармацевтически приемлемая соль” в подобных случаях относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим солям присоединения основания соединений по данному изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* во время финального выделения и очищения соединения по данному изобретению или в результате отдельной реакции очищенного соединения по данному изобретению в его свободной кислотной форме с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммонием, или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия, и им подобные. Примеры органических аминов, подходящих для образования солей присоединения основания включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин, и им подобные. См. например, Berge *et al.* (*supra*).

**[0193]** Увлажняющие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как натрия лаурил сульфат, магния стеарат и полиэтилен оксид-полибутилен оксид сополимер, а также красители, агенты высвобождения, покрывающие агенты, подсластители, ароматические

и вкусовые агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

**[0194]** Составы по данному изобретению включают подходящие для орального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального применения. Составы могут обычно быть представлены в единичных лекарственных формах и могут быть изготовлены любыми способами, хорошо известными в данной области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который может быть комбинирован с носителем для получения единичной лекарственной формы будет зависеть от субъекта лечения и способа введения медикамента. Количество активного ингредиента, который может быть комбинирован с носителем для получения единичной лекарственной формы будет в целом соответствовать тому количеству соединения, которое производит терапевтический эффект. В целом, из 100%, это количество будет находиться в интервале от приблизительно 1% до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительным образом от приблизительно 5% до приблизительно 70%, наиболее предпочтительным образом от приблизительно 10% до приблизительно 30%.

**[0195]** Способы получения таких составов или композиций включают стадию объединения соединения по данному изобретению с носителем и, возможно, одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В целом, составы получают путем однородного и равномерного объединения соединения по данному изобретению с жидкими носителями, или мелко измельченными твердыми носителями, или и теми и другими, с последующим, при необходимости, приданием необходимой формы.

**[0196]** Составы по данному изобретению, подходящие для орального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных капсул, драже, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в форме жидкостей для полоскания рта и подобных, в каждом случае с содержанием определенного количества соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по данному изобретению может также вводиться в форме болюса, электуария или пасты.

**[0197]** В твердой лекарственной форме по данному изобретению для орального введения (капсулы, таблетки, драже, порошки, гранулы и подобные), активный ингредиент смешан с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующих: наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол, и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинил пирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерол; дезинтеграторы, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрия крахмал гликолят; замедлители раствора, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; увлажнители, такие как например цетиловый спирт, глицерол моностеарат и полиэтилен оксид-полибутилен оксид сополимер; абсорбенты, такие как каолин и бетонитовая глина; лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтилен гликоли, натрия лаурил сульфат и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и драже, фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также служить в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких носителей, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и им подобные.

**[0198]** Таблетка может быть сделана путем компрессии или сплавления, возможно с использованием одного или нескольких дополнительных ингредиентов.

Компрессированные таблетки могут быть изготовлены с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксibuтилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, натрия крахмал гликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или дисперсионного агента. Сплавленные таблетки могут быть изготовлены сплавлением в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

**[0199]** Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по данному изобретению, такие как драже, капсулы, и гранулы, могут быть срифленой поверхностью или иметь покрытие или оболочку, такую как энтеросолюбильное покрытие или другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических составов. Составы могут быть такими, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с

использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в разных пропорциях для получения желательного профиля высвобождения, или других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут также быть стерилизованы с помощью, например, фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или путем инкорпорирования стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции непосредственно перед применением. Такие композиции могут также возможно содержать замутняющие агенты и могут являться такими композициями, которые высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно на определенных участках пищеварительного тракта, возможно замедленным образом. Примеры композиций, которые можно использовать, включают полимерные субстанции и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных носителей.

**[0200]** Жидкие лекарственные формы для орального введения соединений по данному изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в этой области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в особенности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, жмыховое, оливковое, касторовое и сезамовое масло), глицерол, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы циклодекстрины, например, гидроксibuтил- $\beta$ -циклодекстрин.

**[0201]** Помимо инертных разбавителей, композиции для орального введения также могут включать такие добавки, как увлажнители, эмульсификаторы и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматические, окрашивающие и консервирующие агенты.

**[0202]** Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитола и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, алюминий метагидроксид, бетонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

**[0203]** Лекарственные формы для местного и трансдермального введения соединения по данному изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферными растворами или пропеллентами, которые могут являться необходимыми.

**[0204]** Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению по данному изобретению, носители, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бетониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

**[0205]** Порошки и спреи могут содержать в дополнение к соединению по данному изобретению, такие носители как лактоза, тальк, кремниевая кислота, алюминий гидроксид, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих субстанций. Спреи могут, кроме того, содержать пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан.

**[0206]** Кожные пластыри имеют преимущество в обеспечении контролируемого введения в организм соединения по данному изобретению. Такие лекарственные формы можно приготовить путем растворения или дисперсии фармацевтических агентов в подходящей среде. Для повышения проникания фармацевтических агентов сквозь кожу могут использоваться усилители абсорбции. Скорость такого проникания можно контролировать либо с помощью контролирующей скорость высвобождения мембраны, либо диспергируя соединение в полимерную матрицу или гель.

**[0207]** Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и им подобные также входят в объем данного изобретения.

**[0208]** Фармацевтические композиции по данному изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько соединений по данному изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть превращены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций или непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостаты, растворимые материалы, которые делают состав изотоническим

относительно состава крови целевого пациента, или суспендирующие или загустительные агенты.

**[0209]** В некоторых случаях для продления действия медикамента желательно замедлить его абсорбцию из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь при использовании жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции медикамента в этом случае будет зависеть от скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативным образом, замедленной абсорбции парентерально введенного медикамента можно достичь с помощью растворения медикамента в масляном носителе. Одна из стратегий по депонированию инъекций включает использование полиэтилен оксид-полипропилен оксидных сополимеров, при этом носитель является жидким при комнатной температуре, и твердым при температуре тела.

**[0210]** Депозитные инъекционные формы создают, формируя микрокапсулированные матрицы целевого соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолиды. В зависимости от соотношения медикамента и полимера и природы использованного полимера, можно контролировать скорость высвобождения медикамента. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфир и полиангидриды. Депозитные инъекционные составы также можно приготовить с помощью улавливания медикамента в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

**[0211]** Когда соединения по данному изобретению вводят в качестве фармацевтических препаратов людям или животным, их можно вводить *per se* или в виде фармацевтических композиций, включающих, например от 0,1% до 99,5% (более предпочтительным образом от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

**[0212]** Соединения и фармацевтические композиции по данному изобретению можно использовать в комбинированной терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции можно вводить одновременно, до или после одной или нескольких других терапевтических или медицинских процедур. Для применения конкретной терапевтической комбинации (медикаментозной или процедурной) в комбинированном режиме необходимо принимать во внимание совместимость желаемых медикаментов и/или процедур и терапевтический эффект, которого желательно достичь. Также

желательно, чтобы используемые терапевтические способы могли привести к желаемому эффекту в отношении одной и той же болезни (например, соединение данное изобретение можно вводить одновременно другими противораковыми агентами).

**[0213]** Соединения по данному изобретению можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, местно, орально или любым другим приемлемым способом. Соединения можно применять для лечения артритных заболеваний у млекопитающих (например, у людей, домашнего скота и домашних животных), беговых лошадей, птиц, ящериц и у любых других существ, которые способны переносить такие соединения.

**[0214]** Данное изобретение также описывает фармацевтический набор или пакет, включающую один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций по данному изобретению. Такой контейнер может включать уведомление от государственного органа, регулирующего производство, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, которое отражает одобрение этого органа в отношении производства, применения или продажи для использования человеком.

#### ***Введение субъекту***

**[0215]** В другом аспекте, данное изобретение описывает способ лечения заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбираемого из группы, состоящей из соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтических композиций, при этом заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек.

**[0216]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, хориоидкарциномы, рака кишечника, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, внутриэпителиальной неоплазмы, лейкемии, лимфомы, рака печени, рака легких, меланомы, нейробластомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, рака почек, саркомы, рака кожи, рака яичек и рака щитовидной железы.

**[0217]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника, таким как болезнь Крона или язвенный колит.

**[0218]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет 1 типа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание центральной нервной системы является болезнью Альцгеймера.

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, млекопитающим является человек.

**[0221]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1 типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительного заболевания желудка, ожирения, сахарного диабета 2 типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинаций.

**[0222]** В другом аспекте, описывается способ блокировки калиевых каналов Kv1,3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включая введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

**[0223]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения, описанные в этом документе, являются селективными при блокировании калиевых каналов Kv1,3, с минимальной или отсутствующей нецелевой ингибиторной активностью

в отношении других калиевых каналов или в отношении кальциевых и натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, не блокируют каналы hERG, и тем самым обладают желаемыми профилями сердечно-сосудистой безопасности.

**[0224]** Некоторые аспекты данного изобретения включают введение эффективного количества композиции субъекту для получения специфического результата. Таким образом, композиции с маленькими молекулами, которые можно применять в соответствии со способами по данному изобретению, могут быть созданы любыми способами, подходящими для фармацевтического применения.

**[0225]** Составы по данному изобретению вводятся в фармацевтически приемлемые растворы, которые могут в установленном порядке содержать фармацевтически приемлемые концентрации солей, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, разбавителей, и возможно также других терапевтических ингредиентов.

**[0226]** Для использования в лечении, эффективное количество соединения может быть введено субъекту любым способом, позволяющим соединению попасть в соответствующие целевые клетки. “Введение” фармацевтической композиции по данному изобретению может осуществляться любым способом, известным специалисту в этой области. Конкретные пути введения включают, не ограничиваясь этим, оральный, трансдермальный (например, с помощью пластыря), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутривенную, внутривенную, внутривенную, субарахноидальную, и т.д.), или мукозальный (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интравенный, интравенный, интравенный, и т.д.). Инъекцию можно производить в виде разовой дозы или продолжительной инфузии.

**[0227]** Фармацевтические композиции по данному изобретению, например, часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить интраназально, путем ингаляции, местно, орально или в виде имплантата, и даже ректально или вагинально. Подходящими жидкими или твердыми формами фармацевтических составов являются, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные на микроскопические частицы золота, содержащиеся в липосомах, небулизированные, аэрозольные, пеллеты для кожной имплантации, или нанесенные на острые объекты для царапывания в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с оболочкой, (микрокапсулы,

суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или составы с проактивным высвобождением активного соединения, в которых при необходимости содержатся такие носители, добавки и/или вспомогательные вещества, как дезинтегранты, связующие агенты, агенты для создания покрытия, агенты, вызывающие набухание, лубриканты, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы, как было описано выше. Такие фармацевтические композиции являются подходящими для применения в различных системах доставки медикаментов. Для краткого обзора современных способов введения медикаментов см. источник Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, который является включенным в этот документ посредством ссылки.

**[0228]** Концентрация соединений, включенных в композиции, применяемые согласно способам по данному изобретению, находится в интервале от приблизительно 1 нмоль до приблизительно 100 мкмоль. Считается, что эффективные дозировки находятся в интервале от приблизительно 10 пикомоль/кг до приблизительно 100 микромоль/кг.

**[0229]** Фармацевтические композиции предпочтительным образом изготавливают и вводят в виде единичных доз. Жидкими единичными дозами являются бутылочки или ампулы для инъекций или иного парентерального введения. Твердыми единичными дозами являются таблетки, капсулы, порошки, и суппозитории. Для лечения пациента, в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (например, профилактической или терапевтической), природы и тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента, могут быть необходимы различные дозы. Введение нужной дозы можно производить как в виде однократного введения в форме индивидуальной единичной дозы, так и в виде нескольких меньших доз. Повторное и многократное введение единичных доз с определенными интервалами в течение дней, недель или месяцев также предусмотрено данным изобретением.

**[0230]** Композиции могут вводить как *per se* (в чистой форме), так и в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в области медицины такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но для получения фармацевтически приемлемых солей можно использовать фармацевтически неприемлемые соли. Такие соли включают, не ограничиваясь этим, полученные от следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, *p*-толуолсульфоновой, виннокаменной, лимонной, метансульфоновой, муравьиной, малоновой, янтарной, нафтален-2-сульфоновой, и бензенсульфоновой. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных и щелочноземельных металлов, таких как соли натрия, калия или кальция с карбоксильной кислотной группой.

**[0231]** Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2% м/об); лимонную кислоту и соль (1-3% м/об); борную кислоту и соль (0,5-2,5% м/об); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% м/об). Подходящие консерванты включают бензалконий хлорид (0,003-0,03% м/об); хлорбутанол (0,3-0,9% м/об); парабены (0,01-0,25% м/об); и тимеросал (0,004-0,02% м/об).

**[0232]** Композиции, подходящие для парентерального введения, включают стерильные водные составы, которые могут являться изотоническими относительно крови пациента. Среди приемлемых носителей и растворителей находятся вода, раствор Рингера, фосфатный буферный солевой раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла также являются стандартными в качестве растворяющих или суспендирующих сред. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая, также находят применение при изготовлении инъекционных составов. Составы носителей, подходящих для подкожного, внутримышечного, внутривенного, и прочих видов введения можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA; включенном в этот документ во всей полноте посредством ссылки.

**[0233]** Соединения по данному изобретению могут также быть введены в виде смесей двух и более таких соединений. Смесь может также включать одну или несколько добавок в дополнение к комбинации соединений.

**[0234]** Возможны различные пути введения. Конкретный выбранный режим будет зависеть от выбранного соединения, возраста, пола и общего состояния здоровья субъекта, конкретного заболевания, нуждающегося в лечении, и дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по данному изобретению, в целом, можно применять в рамках любого режима введения, являющегося медицински приемлемым, что означает любой режим, приводящий к эффективному уровню ответа и не вызывающий клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения были рассмотрены выше.

**[0235]** Композиции могут быть представлены в виде единичных лекарственных форм и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в данной области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения соединений с носителем, который включает один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, композиции готовят путем однородного и равномерного объединения соединений с

жидким носителем, мелкоизмельченным твердым носителем, или обоими, с последующим, при необходимости, приданием необходимой формы готовому продукту.

**[0236]** Другие системы введения могут включать системы с модифицированным высвобождением, замедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединения, повышая удобство для субъекта и врача. Специалисту в данной области известно и доступно много типов систем замедленного высвобождения. Они включают системы на полимерной основе, такой как поли(лактид-гликолиды), кополиоксалаты, поликапролактоны, полиэстерамиды, полиортоэфиры, полигидроксималяную кислоту и полиангидриды. Микрокапсулы из вышеупомянутых полимеров, содержащие медикаменты, были описаны например в патенте США № 5,075,109. Системы введения также включают неполимерные системы, например липиды, включая стеролы, такие как холестерол, сложные эфиры холестерола и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения на основе гидрогеля; силикастиковые системы; пептидные системы; восковые покрытия; компрессированные таблетки с применением связующих веществ и носителей; частично сплавленные имплантаты и подобные. Конкретные примеры включают, не ограничиваясь этим: (а) эрозионные системы, в которых агент по данному изобретению содержится в форме внутри матрицы, как было описано в патенте США № 4,452,775, 4,675,189, и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент высвобождается с контролируемой скоростью из полимера, как было описано в патентах США №№ 3,854,480, 5,133,974, и 5,407,686. Кроме того, можно использовать инструментальные системы введения с участием насосов, некоторые из которых адаптированы для их имплантации.

### *Анализ эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1,3*

**[0237]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их активность против калиевых каналов Kv1,3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их электрофизиологичность в отношении калиевых каналов Kv1,3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их hERG электрофизиологичность.

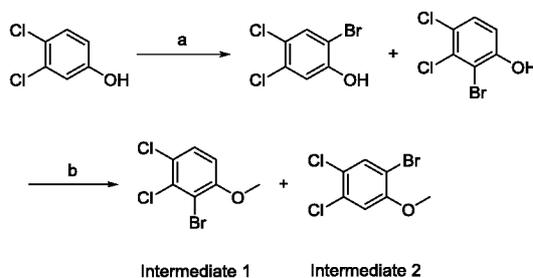
## Эквиваленты

**[0238]** Репрезентативные примеры, приведенные ниже, призваны проиллюстрировать данное изобретение, но не имеют целью и не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения. Из полного объема этого документа, включая нижеприведенные примеры и процитированные в этом документе ссылки на научные и патентные литературные источники, для специалиста в данной области будут очевидны различные модификации данного изобретения и иные варианты его реализации, в дополнение к показанным и описанным в этом документе. Необходимо учитывать, что содержание процитированных источников является включенным в этот документ посредством ссылки для иллюстрации уровня техники. Нижеприведенные примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения на примерах и указания, которые можно адаптировать для применения данного изобретения в различных вариантах его реализации и их эквивалентах.

## Примеры

**[0239]** В примерах 1-9 описываются различные промежуточные соединения, используемые в синтезе типичных соединений Формулы I, описанных в этом документе.

**Пример 1. Промежуточное соединение 1 (2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензол) и Промежуточное соединение 2 (1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол)**



**[0240]** Стадия а:

**[0241]** К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (100,00 г, 613,49 ммоль) в ДХМ (1000 мл) по каплям при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота добавили Br<sub>2</sub> (98,04 г, 613,49 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь погасили насыщенный водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 мл) при температуре 0 °С. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (6 x 400 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 400 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (100 г, неочищенный) в виде масла желтого

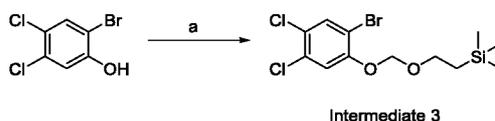
цвета. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

[0242] Стадия б:

[0243] К неочищенной смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (32 г, 125,04 ммоль, 1 эквивалент) и  $K_2CO_3$  (54,9 г, 396,87 ммоль, 3 эквивалента) в MeCN (210 мл) добавили MeI (16,5 мл, 116,05 ммоль, 2 эквивалент) по каплям при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение 4 ч.

Реакционную смесь отфильтровали и упарили. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя PE в качестве элюента с получением промежуточного соединения 1 (2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензол) (8,7 г, 25,7%) в виде твердого вещества белого цвета:  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40 (dd,  $J = 9,0, 1,1$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,92 (s, 3H); и промежуточного соединения 2 (1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол) (24,3 г, 71,77%) в виде твердого вещества белого цвета:  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

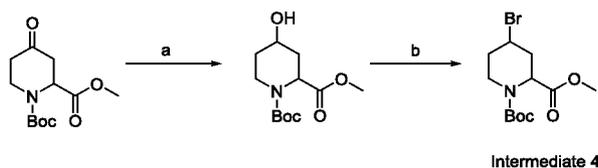
**Пример 2. Промежуточное соединение 3 ([2-(2-бром-4,5-дихлорфеноксиметокси)этил]триметилсилан)**



[0244] Стадия а:

[0245] К перемешиваемому раствору 2-бром-4,5-дихлорфенола (31,00 г, 128,15 ммоль) и [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (32,00 г, 192,23 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавили DIEA (49,70 г, 384,46 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию погасили с помощью воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 400 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 200 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя PE/EA в качестве элюента (50/1) с получением промежуточного соединения 3 ([2-(2-бром-4,5-дихлорфеноксиметокси)этил]триметилсилан) (44,00 г, 83%) в виде масла светло-желтого цвета:  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,74 (t,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 0,79 (t,  $J = 6,0$  Гц, 2H), -0,05 (s, 9H).

**Пример 3. Промежуточное соединение 4 (1-tert-бутил 2-метил 4-бромпиперидин-1,2-дикарбоксилат)**



[0246] Стадия а:

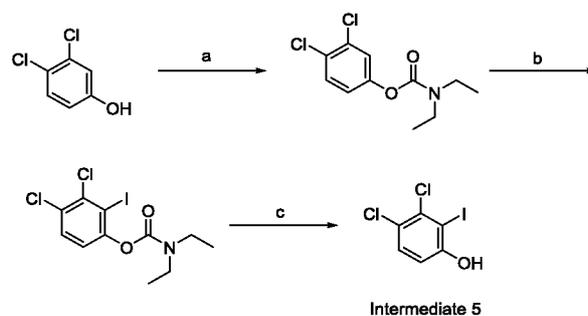
[0247] К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (1,00 г, 3,89 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавили NaBH<sub>4</sub> (0,29 г, 7,77 ммоль) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,90 г, 89 %): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 260 найдено 260; <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,17-4,66 (m, 1H), 4,22-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,47-2,84 (m, 1H), 2,56-2,36 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 10H).

[0248] Стадия б:

[0249] К перемешиваемой смеси 1-*tert*-бутил 2-метил 4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата (0,90 г, 3,47 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавили PPh<sub>3</sub> (1,37 г, 5,21 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (1,73 г, 5,21 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением промежуточного соединения 4 (1-*tert*-бутил 2-метил 4-бромпиперидин-1,2-дикарбоксилат) в виде масла светло-желтого цвета (0,50 г, 40%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 322, 324 (1 : 1), найдено 322, 324 (1 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,77-4,67 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56-3,34 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

**Пример 4. Промежуточное соединение 5 (3,4-дихлор-2-йодфенол)**



[0250] Стадия а:

[0251] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль), ДМАП (74,95 г, 613,50 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (62,08 г, 613,50 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили диэтилкарбамоил хлорид (62,39 г, 460,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (300 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 200 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (40/1) с получением 3,4-дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде масла желтого цвета (72,00 г, 80%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 3,42 (dq, *J* = 14,2, 7,2 Гц, 4H), 1,24 (dt, *J* = 14,8, 7,2 Гц, 6H).

[0252] Стадия б:

[0253] К раствору DIPА (42,46 г, 419,64 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям в течение 0,5 ч при -78 °С в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (29,32 г, 457,79 ммоль, 2,5 М в гексане). После перемешивания в течение 20 минут при температуре -78 °С, к полученному раствору добавили раствор 3,4-дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамата (100,00 г, 381,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям в течение 20 минут при температуре -78 °С. После добавления, полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч при -78 °С в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси добавили раствор I<sub>2</sub> (101,67 г, 400,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям в течение 0,5 ч при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при -78 °С. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (300 мл) при температуре -78 °С и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 200 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с

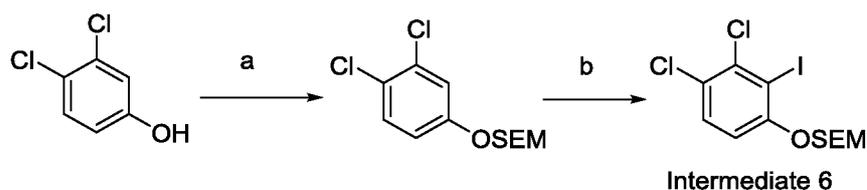
помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (40/1) с получением 3,4-дихлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (117,00 г, 79%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2$   $[M + H]^+$ : 388, 390 (3 : 2), найдено 388, 390 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,55 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,42 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

[0254] Стадия в:

[0255] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата (65,80 г, 169,58 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили раствор NaOH (67,82 г, 1695,75 ммоль) в  $H_2O$  (200 мл) при температуре 0 °С. Полученной смеси позволили нагреться до температуры 50 °С и перемешивали в течение 10 ч. Значение pH раствора отрегулировали до 6~7 с помощью водного раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавили водой (400 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 400 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 100 мл), и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (40/1) с получением промежуточного соединения 5 (3,4-дихлор-2-йодфенол) в виде масла желтого цвета (47,00 г, 96%):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,36 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,09 (s, 1H).

**Пример 5. Промежуточное соединение 6 ((2-(3,4-дихлор-2-йодфеноксиметокси)этил)триметилсилан)**



[0256] Стадия а:

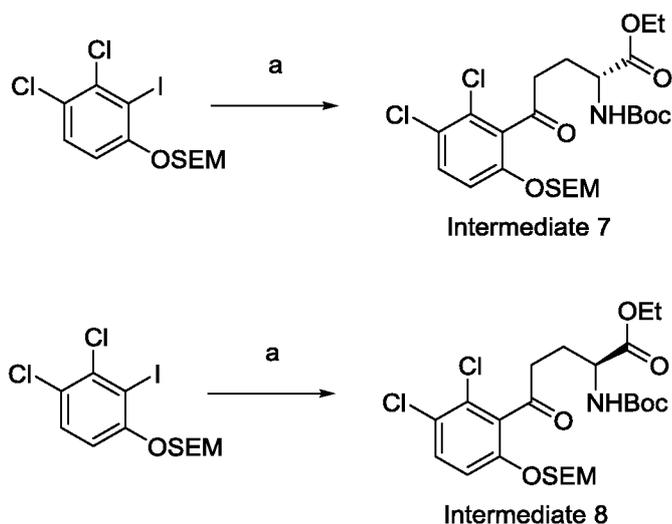
[0257] К перемешиваемой смеси 3,4-дихлорфенола (200 г, 1,23 моль) и  $K_2CO_3$  (339 г, 2,45 моль) в ДМФ (1 L) добавили SEMCl (245 г, 1,47 моль) по каплям при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавили водой (1 л) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 1 л). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 1 л) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (100/1) с получением (2-(3,4-дихлорфеноксиметокси)этил)

триметилсилан) (250 г, 69%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,9, 2,8$  Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 0,94-0,83 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

[0258] Стадия б:

[0259] К перемешиваемому раствору 2-(3,4-дихлорфеноксиметокси)этил)триметилсилана (22,0 г, 75,0 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавили *n*-BuLi (60 мл, 0,15 моль, 2,5 М в гексане) по каплям в течение 30 минут при температуре  $-78$  °С в инертной атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч,  $\text{I}_2$  (19,0 г, 75,0 ммоль) добавили в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, погасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) при температуре  $0$  °С, и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 200 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 200 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (12/1) с получением промежуточного соединения 6 ((2-(3,4-дихлор-2-йодфеноксиметокси)этил)триметилсилан) в виде твердого вещества желтого цвета (20,0 г, 63%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

**Пример 6. Промежуточное соединение 7 (этил (2*R*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-5-оксопентаноат) и Промежуточное соединение 8 (этил (2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-5-оксопентаноат)**

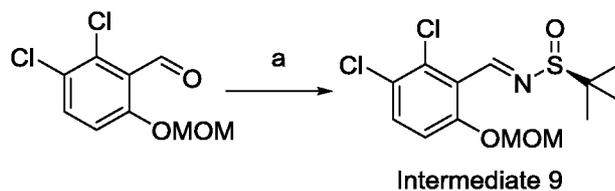


[0260] Стадия а:

[0261] К перемешиваемому раствору [2-(3,4-дихлор-2-йодфеноксиметокси)этил]триметилсилана (Промежуточное соединение 6, Пример 5) (2,10 г, 5,01 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавили *n*-BuLi (1,90 мл, 4,75 ммоль, 2,5 М в гексане) по

каплям при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавили 1-*tert*-бутил 2-этил (2*R*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,00 г, 3,89 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, погасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (3/1) с получением промежуточного соединения 7 (этил (2*R*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-оксопентаноат) в виде масла светло-желтого цвета (0,350 г, 16%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 572, 574 (3 : 2) найдено 572, 574 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (t,  $J = 7,3, 1,6$  Гц, 3H), 1,00-0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 9H). Промежуточное соединение 8 ((этил (2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-оксопентаноат) было получено таким же способом, как Промежуточное соединение 7: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 572, 574 (3 : 2) найдено 572, 574 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,11 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,42-2,23 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 3H), 0,95 (t,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 0,03 (s, 9H).

**Пример 7. Промежуточное соединение 9 ((*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид**

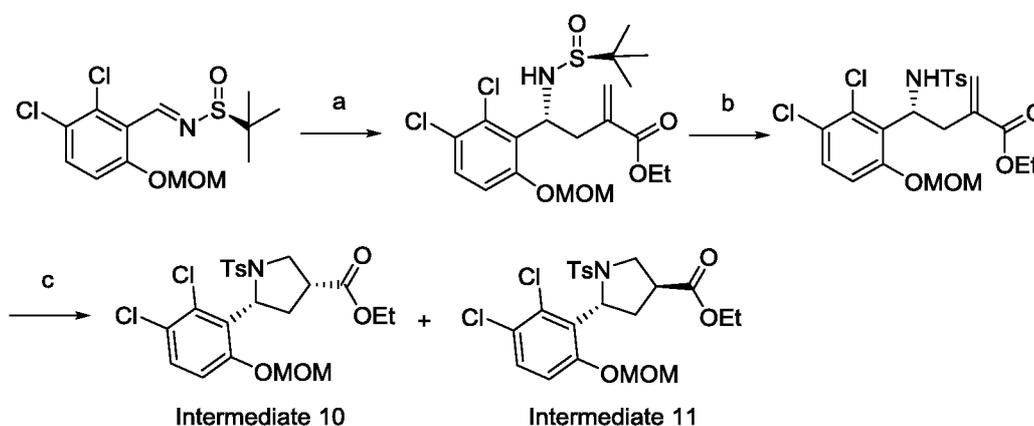


[0262] Стадия а:

[0263] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)бензальдегида (2,00 г, 8,51 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,55 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (5,82 г, 25,52 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч, погасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и

высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (3/1) с получением промежуточного соединения 9 ((*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид) в виде масла светло-желтого цвета (2,60 г, 81%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 338, 340 (3 : 2) найдено 338, 340 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

**Пример 8. Промежуточное соединение 10 (этил (5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат изомер 1) и Промежуточное соединение 11 (этил (5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат изомер 2)**



[0264] Стадия а:

[0265] К перемешиваемой смеси (*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (Промежуточное соединение 9, Пример 7) (1,00 г, 2,96 ммоль) и этил 2-(бромметил)проп-2-еноата (1,71 г, 8,87 ммоль) в  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 мл) и ТГФ (2 мл) добавили  $\text{Zn}$  (0,580 г, 8,87 ммоль) частями при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнoфазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 45%  $\text{ACN}$  в воде (плюс 10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), с получением этил (4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-метилен-4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]бутаноата в виде масла светло-желтого цвета (1,40 г, 94%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 452, 454 (3 : 2) найдено 452, 454 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР

(300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41-7,36 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 5,47 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 5,29-5,11 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,20-3,01 (m, 2H), 1,29 (q, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,12 (s, 9H).

**[0266]** Стадия б:

**[0267]** К перемешиваемому раствору этил (4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-метилен-4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]бутаноата (1,56 г, 3,45 ммоль) в MeOH (10,50 мл) добавили водный раствор HCl (2 М, 3,50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, подщелочили водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 8, и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. К раствору остатка в ДХМ (10 мл) добавили TsCl (0,660 г, 3,45 ммоль), DMAP (0,110 г, 0,86 ммоль), и TEA (1,00 мл, 7,18 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, разбавили водой (20 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл).

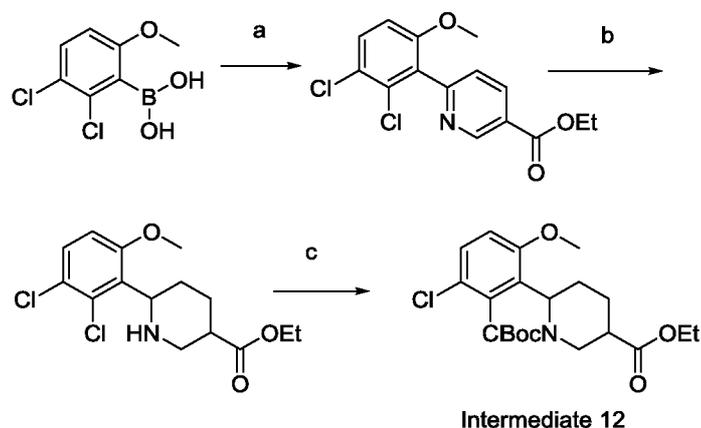
Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЭА (4/1) с получением этил (4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(4-метилбензолсульфонамидо)-2-метиленбутаноата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,10 г, 76%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 524, 526 (3 : 2) найдено 524, 526 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,22 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,94 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 5,60 (q, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

**[0268]** Стадия в:

**[0269]** К перемешиваемому раствору этил (4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(4-метилбензолсульфонамидо)-2-метиленбутаноата (0,600 г, 1,19 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили NaH (53,0 мг, 0,12 ммоль, 60% в масле) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение 16 ч. Полученную смесь погасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с

помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ПЭ/ЭА 3/1) с получением промежуточного соединения 10 (этил (5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат изомер 1) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,150 г, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S$   $[M + H]^+$ : 502, 504 (3 : 2) найдено 502, 504 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,73-7,61 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,04-6,91 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H), 5,22-5,02 (m, 2H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,14-4,01 (m, 1H), 3,78 (t,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 3,59-3,46 (m, 4H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 4H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H) и Промежуточное соединение 11 (этил (5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат изомер 2) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,29 г, 46%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S$   $[M + H]^+$ : 502, 504 (3 : 2) найдено 502, 504 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,32 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,02 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,27-5,05 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,24 (m, 1H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 9. Промежуточное соединение 12 (1-*tert*-бутил 3-этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат)**



[0270] Стадия а:

[0271] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (1,00 г, 4,53 ммоль) и метил 6-бромпиридин-3-карбоксилата (0,980 г, 4,54 ммоль) в толуоле (32 мл) и EtOH (8 мл) добавили  $K_2CO_3$  (1,88 г, 13,6 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (0,520 г, 0,45 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 90 °C в течение 2 ч, разбавили водой (50 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением этил 6-(2,3-дихлор-6-

метоксифенил)пиридин-3-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,600 г, 41%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$ : 326, 328 (3 : 2) найдено 326, 328 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,51-9,43 (m, 1H), 8,66 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 3H).

**[0272]** Стадия б:

**[0273]** К перемешиваемому раствору этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-3-карбоксилата (0,600 г, 1,84 ммоль) в  $AcOH$  (10 мл) добавили  $PtO_2$  (42,0 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере водорода (1,5 атм). Полученную смесь отфильтровали и остаток на фильтре промыли с помощью  $MeOH$  (3 x 5 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 25%  $ACN$  в воде (плюс 0,05%  $TFA$ ) с получением этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,200 г, 33%):

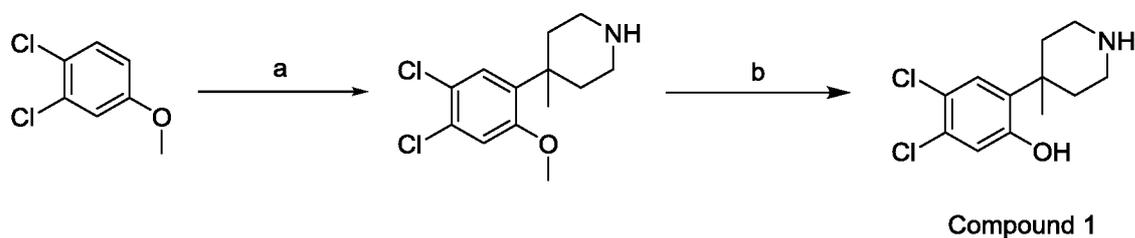
LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$ : 332, 334 (3 : 2) найдено 332, 334 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 5,01 (t,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,44-2,24 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**[0274]** Стадия в:

**[0275]** К перемешиваемому раствору этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксилата (0,250 г, 0,75 ммоль) и  $TEA$  (0,150 г, 1,51 ммоль) в  $DXM$  (2 мл) добавили  $Woc_2O$  (0,160 г, 0,75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью  $ЭА$  (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 60%  $ACN$  в воде (плюс 0,05%  $TFA$ ) с получением промежуточного соединения 12 (1-*tert*-бутил 3-этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат) в виде масла желтого цвета (0,270 г, 59%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{20}H_{27}Cl_2NO_2$   $[M + H]^+$ : 432, 434 (3 : 2) найдено 432, 434 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,33 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,26 (dd,  $J = 11,6, 5,0$  Гц, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,20 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,83 (d,  $J = 1,4$  Гц, 3H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,21-1,92 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,20 (d,  $J = 2,9$  Гц, 9H).

[0276] Примеры 10-81 описывают получение типичных соединений по Формуле I, описанных в этом документе.

**Пример 10. Соединение 1 (4,5-дихлор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)фенол)**



[0277] Стадия а:

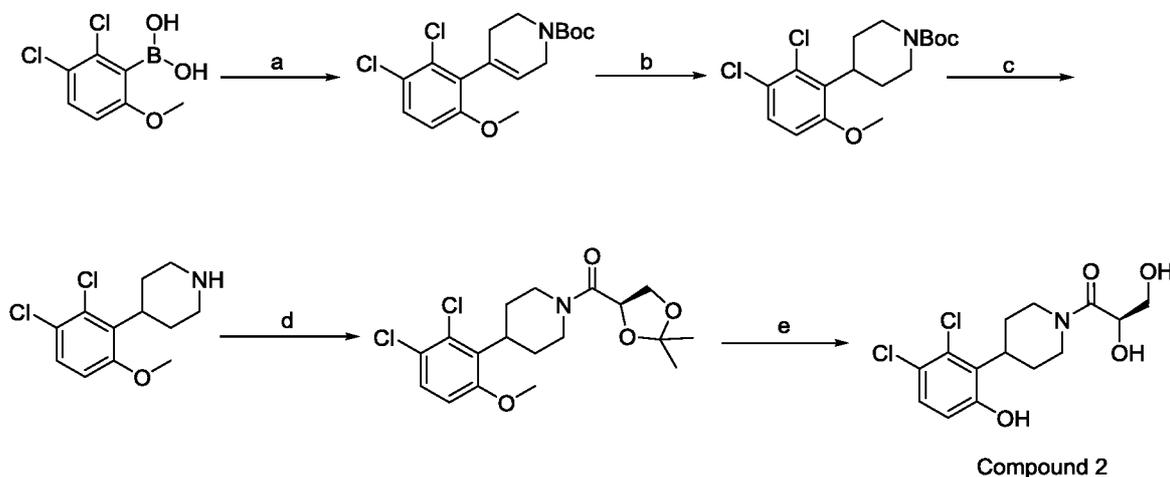
[0278] К перемешиваемому раствору 1,2-дихлор-4-метоксибензола (0,30 г, 1,70 ммоль) и *tert*-бутил 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,82 г, 8,47 ммоль) в DCE (5 мл) добавили TfOH (6,36 г, 42,37 ммоль) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию погасили с помощью воды (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА (5 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-4-метилпиперидина в виде твердого вещества коричневого цвета (0,24 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 274, 276 (3 : 2), найдено 274, 276 (3 : 2).

[0279] Стадия б:

[0280] Раствор 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-4-метилпиперидина (0,24 г, 0,88 ммоль) и VBr<sub>3</sub> (1,76 г, 7,01 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 70% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 7,54 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 1 (4,5-дихлор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (100 мг, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>:

260, 262 (3 : 2), найдено 260, 262 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,82-2,55 (m, 4H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 2H), 1,26 (s, 3H).

**Пример 11. Соединение 2 ((2R)-1-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он)**



[0281] Стадия а:

[0282] К перемешиваемой смеси 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (Пример 78, стадия а) (0,50 г, 2,26 ммоль) и *tert*-бутил 4-(трифторметансульфилокси)-3,6-дигидро-2*H*-пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 2,26 ммоль) в диоксане (8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,72 г, 6,79 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,18 г, 0,27 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавили водой (20 мл). Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3,6-дигидро-2*H*-пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,54 г, 63%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  302, 304 (3 : 2), найдено 302, 304 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,60 (m, 2H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

[0283] Стадия б:

[0284] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3,6-дигидро-2*H*-пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,40 ммоль) и  $\text{PtO}_2$  (0,10 г, 0,45 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавили  $\text{HCl}$  (6 *N*, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь

трижды дегазировали водородом и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм). Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,50 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3$   $[M + c - 56]^+$ : 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,95 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,45-2,24 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

**[0285]** Стадия в:

**[0286]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,39 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелочили до pH 8 насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидина в виде масла желтого цвета (0,40 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{15}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  260, 262 (3 : 2), найдено 260, 262 (3 : 2).

**[0287]** Стадия г:

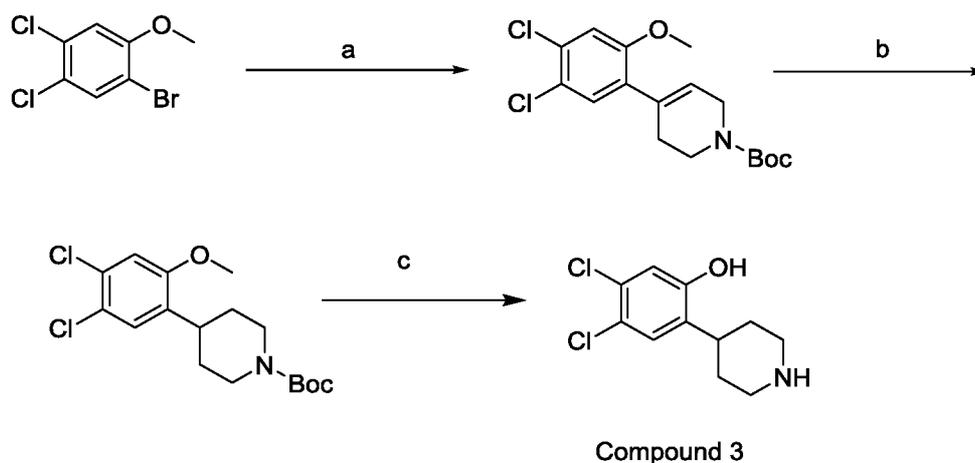
**[0288]** К перемешиваемой смеси (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксильной кислоты (0,34 г, 2,31 ммоль) и HATU (0,88 г, 2,31 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавили 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин (0,40 г, 1,54 ммоль) и  $Et_3N$  (0,47 г, 4,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (300 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидина в виде масла светло-желтого цвета (0,43 г, 79% по итогу трех стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$   $[M + c - 1]^+$ : 388, 390 (3 : 2), найдено 388, 390 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H),

6,96 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 2H), 3,83 (d,  $J = 5,6$  Гц, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,53-2,26 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H).

[0289] Стадия д:

[0290] К перемешиваемой смеси 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбонил]пиперидина (0,43 г, 1,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $\text{BBr}_3$  (1,66 г, 6,63 ммоль) по каплям при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 38% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 8,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 2 ((2*R*)-1-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидроксипропан-1-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (185,9 мг, 50%). LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H} - 1]^+$ : 334, 346 (3 : 2), найдено 334, 346 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,67 (d,  $J = 13,1$  Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,81-3,60 (m, 3H), 3,20 (t,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,63-2,40 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H).

### Пример 12. Соединение 3 (4,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)



[0291] Стадия а:

[0292] К смеси *tert*-бутил 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (1,30 г, 4,21 ммоль), промежуточного соединения 2 (1,00 г, 3,91 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,70 г, 12,30 ммоль) в воде (5 мл) и 1,4-диоксане (20 мл)

добавили  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (54 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Смесь нагрели до температуры 80 °С и перемешивали в течение 2 ч в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) с получением с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде полужидкого вещества светло-желтого цвета (0,23 г, 80%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{ч} - 15]^+$ : 343, 345 (3 : 2), найдено: 343, 345 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,46 (d,  $J = 4,1$  Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

[0293] Стадия б:

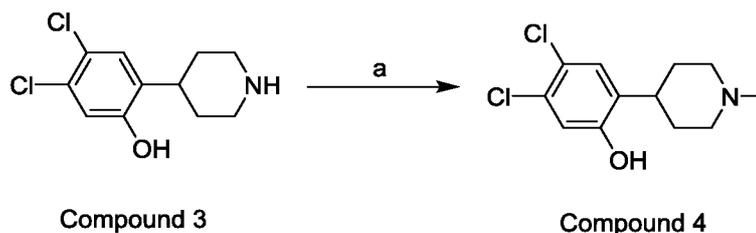
[0294] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,56 ммоль) в MeOH (4 мл) добавили  $\text{PtO}_2$  (50 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали водородом и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,16 г, 57%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 345, 347 (3 : 2), найдено 345, 347 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,26 (d,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,03 (t,  $J = 12,1, 3,3$  Гц, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

[0295] Стадия в:

[0296] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,44 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,88 г, 3,53 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) при комнатной температуре и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В в течение 9 минут; детектор:

UV 254/220 нм; время удерживания: 7,58 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 3 (4,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (31,6 мг, 28%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}Cl_2NO$   $[M + H]^+$ : 246, 248 (3 : 2), найдено 246, 248 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

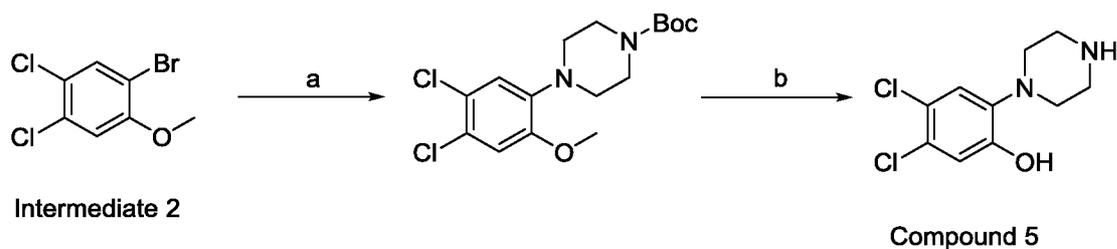
**Пример 13. Соединение 4 (4,5-дихлор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенол)**



[0297] Стадия а:

[0298] К перемешиваемому раствору Соединения 3 (Пример 12) (4,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) (0,10 г, 0,41 ммоль) и параформальдегида (18 мг, 0,60 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили AcOH (24 мг, 0,40 ммоль) и  $NaBH(OAc)_3$  (0,26 г, 1,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 70% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 8,11 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 4 (4,5-дихлор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (50 мг, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{15}Cl_2NO$   $[M + H]^+$ : 260, 262 (3 : 2), найдено: 260, 262 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,09 (br, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,85 (d,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 4H).

**Пример 14. Соединение 5 (4,5-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)фенол)**



[0299] Стадия а:

[0300] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 2 (0,20 г, 0,78 ммоль) и *tert*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,22 г, 1,17 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавили  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (81 мг, 0,08 ммоль), XantPhos (45 мг, 0,08 ммоль), *t*-BuONa (0,19 г, 2,34 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота.

Полученную смесь перемешивали при температуре 90 °С в течение 2 часов в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавили со-растворителем, состоящим из ЭА (30 мл) и воды (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (4/1) с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,17 г, 62%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 361, 363 (3 : 2), найдено 361, 363 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 4H), 2,95-2,87 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

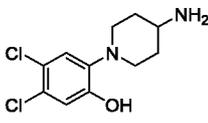
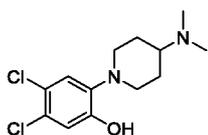
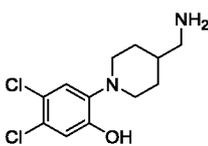
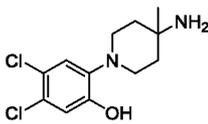
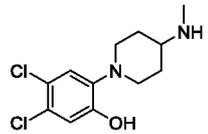
[0301] Стадия б:

[0302] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,60 г, 2,41 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 75% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,41 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 5 (4,5-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)фенол) в виде твердого вещества желтого

цвета (54 мг, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 247, 249 (3 : 2), найдено 247, 249 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 3,23-3,18 (m, 4H).

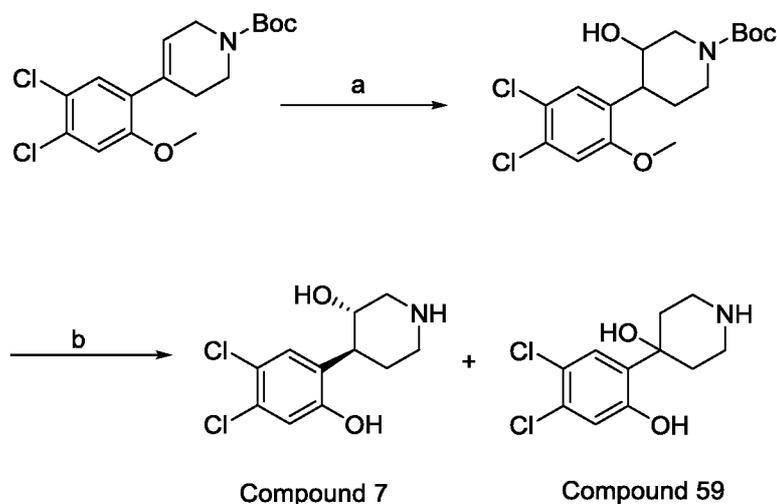
**[0303]** Соединения в Таблице 1А ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 5, начиная с Промежуточного соединения 2 и соответствующих аминов, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1А

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(M + H)^+$ & $^1H$ MNR
8		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 261, 263 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H).
23		4,5-дихлор-2-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]фенол	$[M + H]^+$ : 289, 291 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 7H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H).
28		2-[4-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,58 (t, $J = 11,5$ Гц, 2H), 1,85 (dd, $J = 12,3, 3,3$ Гц, 2H), 1,56-1,37 (m, 3H).
25		2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 4H), 1,19 (s, 3H).
24		4,5-дихлор-2-[4-(метиламино)пиперидин-1-ил]фенол	$[M + H]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,64-2,45 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H)

31		2-(3-(аминометил)азетидин-1-ил)-4,5-дихлорфенол	[M + H] <sup>+</sup> : 247, 249 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,76 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,06 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,70 (dd, J = 8,1, 5,1 Гц, 2H), 3,26 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 2,92-2,81 (m, 1H)
33		2-[4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4,5-дихлорфенол	[M + H] <sup>+</sup> : 291, 293 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 4H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 2H)
37		4,5-дихлор-2-(1,4-дiazепан-1-ил)фенол	[M + H] <sup>+</sup> : 261, 263 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,05 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H)

**Пример 15.** Соединение 7 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ол) и Соединение 59 (4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-4-ол)



[0304] Стадия а:

[0305] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-5,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилата (0,50 г, 1,40 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили ВН<sub>3</sub>·ТГФ (2,1 мл, 21,94 ммоль, 1 М в ТГФ) по каплям при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После охлаждения до 0 °С, Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> (3 мл) и водный NaOH (1 М, 8 мл) добавили по каплям. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После этого, реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя

ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,42 г, 79%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{23}Cl_2NO_4$   $[M + c - 15]^+$ : 361, 363 (3 : 2), найдено 361, 363 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,51 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,44-4,29 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,79-2,53 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

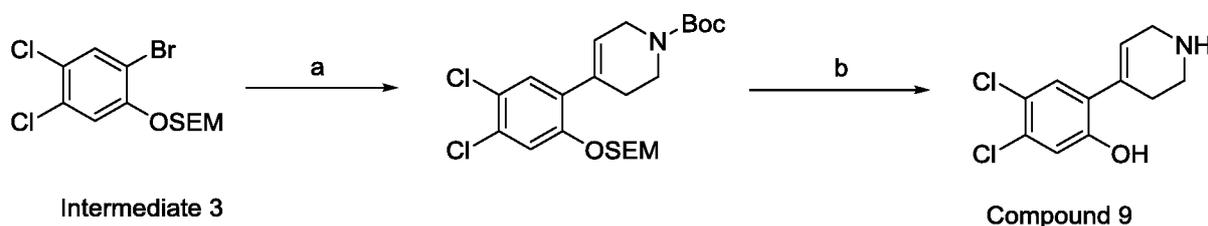
**[0306]** Стадия б:

**[0307]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,06 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $BBr_3$  (0,83 г, 6,36 ммоль) по каплям при температуре 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) при комнатной температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 24% В до 25% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания:  $RT_1$ : 4,90 минут;  $RT_2$ : 7,54 минут.

**[0308]** Более быстро элюируемый изомер Соединение 59 (4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-4-ол) с выходом на отметке 4,90 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$   $[M + H]^+$ : 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,93 (d,  $J = 7,1$  Гц, 2H).

**[0309]** Более медленно элюируемый изомер Соединение 7 (3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-ол с выходом на отметке 7,54 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$   $[M + H]^+$ : 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,24 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,79 (td,  $J = 10,3, 4,6$  Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,06-2,84 (m, 2H), 2,60 (td,  $J = 12,5, 2,9$  Гц, 1H), 2,46 (dd,  $J = 12,0, 10,3$  Гц, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H).

**Пример 16. Соединение 9 (4,5-дихлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)фенол)**



**[0310]** Стадия а:

**[0311]** К смеси Промежуточного соединения 3 (0,20 г, 0,54 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,17 г, 1,61 ммоль) и *tert*-бутил 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавили Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь трижды дегазировали аргоном и перемешивали при температуре 85 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) получив *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата в виде светло-оранжевого масла (0,20 г, 78%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 474, 476 (3 : 2), найдено 474, 476 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,04 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,58 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,03-0,89 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

**[0312]** Стадия б:

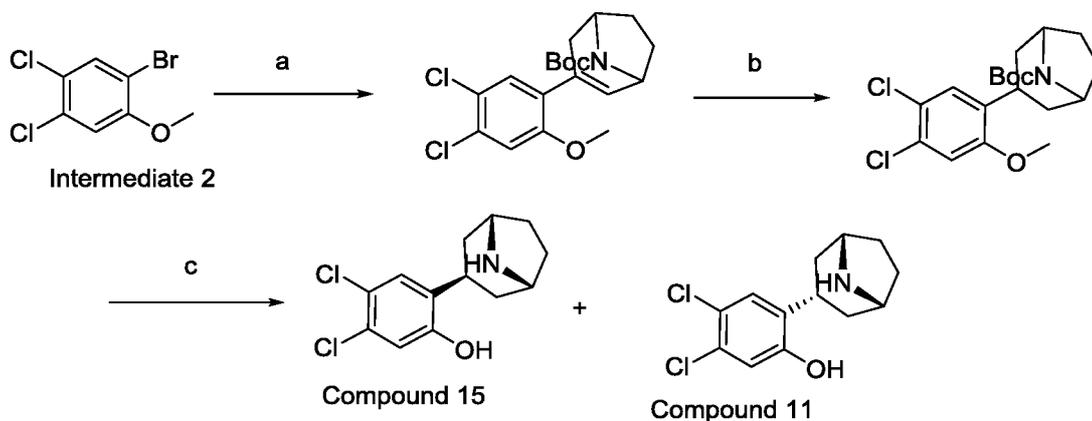
**[0313]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили TFA (2 мл) при температуре 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 55% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 7,74 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 9 (4,5-дихлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (15 мг, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 244, 246 (3 : 2), найдено 244, 246 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,22 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,87 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H).

[0314] Соединения в Таблице 1В ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 9, начиная с Промежуточного соединения 3 и соответствующих борновых кислот или эфиров, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1В

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
19		4,5-дихлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)фенол	[M + H] <sup>+</sup> : 244, 246 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,13 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H)/
20		4,5-дихлор-2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенол	[M + H] <sup>+</sup> : 230, 232 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,63-6,51 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H).
17		2-[8-азабипцикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил]-4,5-дихлорфенол	[M + H] <sup>+</sup> : 270, 272 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,06 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,11 (dt, J = 5,8, 1,7 Гц, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 2,01-1,76 (m, 2H).

Пример 17. Соединение 15 (2-[8-азабипцикло[3,2,1]октан-3-ил]-4,5-дихлорфенол изомер 1) и Соединение 11 (2-[8-азабипцикло[3,2,1]октан-3-ил]-4,5-дихлорфенол изомер 2)



[0315] Абсолютные конфигурации Соединениям 11 и 15 были присвоены произвольно.

[0316] Стадия а:

**[0317]** К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 2 (0,53 г, 2,07 ммоль) и *tert*-бутил 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-8-карбоксилата (0,83 г, 2,48 ммоль,) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавили Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48 мг, 0,04 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,66 г, 6,23 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили с помощью ЭА (50 мл) и воды (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением *tert*-бутил 3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-8-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,52 г, 66%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 384, 386 (3 : 2), найдено: 384, 386 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

**[0318]** Стадия б:

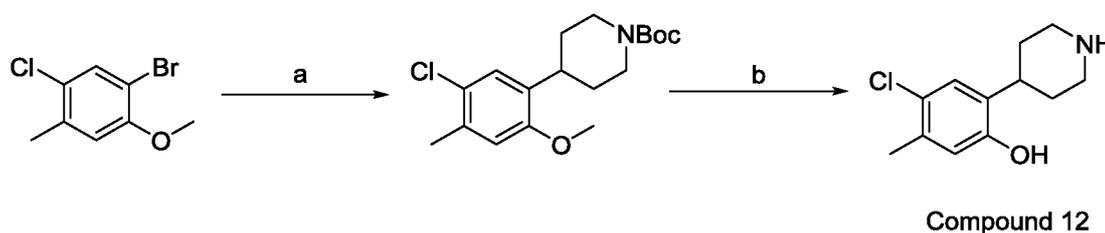
**[0319]** Дегазированную смесь *tert*-бутил 3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-8-карбоксилата (0,20 г, 0,52 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (18 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм). Полученную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-8-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,17 г, 85%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 386, 388 (3 : 2), найдено: 386, 388 (3 : 2).

**[0320]** Стадия в:

**[0321]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-8-карбоксилата (0,17 г, 0,440 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ВВr<sub>3</sub> (1,10 г, 4,39 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А:

вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 80% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания:  $\text{RT}_1$ : 8,41 минут,  $\text{RT}_2$ : 8,55 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 8,41 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 15 (2-[8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-4,5-дихлорфенол) изомер 1 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (18,1 мг, 15%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 272, 274 (3 : 2), найдено: 272, 274 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 4H), 1,87-1,70 (m, 4H). Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 8,55 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 11 (2-[8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-4,5-дихлорфенол) изомер 2 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (20,2 мг, 17%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 272, 274 (3 : 2), найдено: 272, 274 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,22 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

**Пример 18. Соединение 12 (4-хлор-5-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0322] Стадия а:

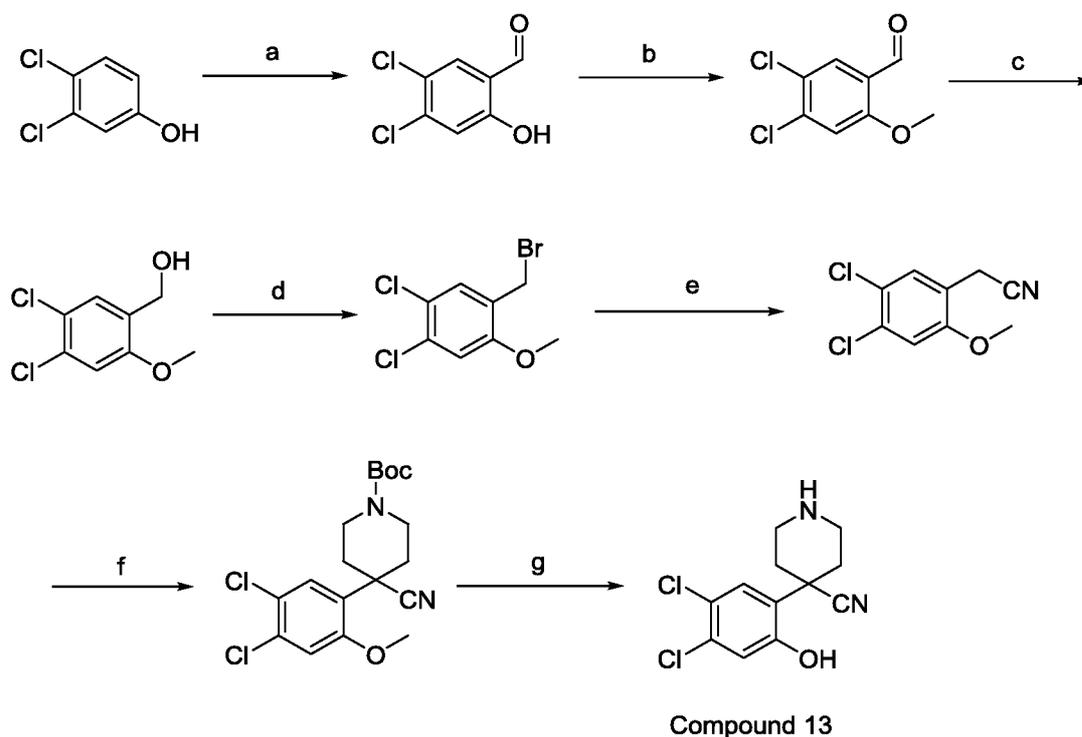
[0323] К перемешиваемому раствору 1-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилбензола (0,20 г, 0,85 ммоль), *tert*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,93 ммоль),  $\text{Ir}[\text{DF}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$  (10 мг, 0,01 ммоль), и 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (0,21 г, 0,85 ммоль) в DME (1 мл) добавили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,18 г, 1,70 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона с получением смеси А. 1,2-диметоксиэтан дихлорникель (0,9 мг, 0,004 ммоль) и dtbbpy (1 мг, 0,004 ммоль) растворили в DME (1 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили в смесь А в инертной атмосфере аргона. После этого, полученную смесь перемешивали и подвергали облучению синими светодиодами мощностью 34 Вт в течение 2,5 ч. Реакционный раствор разбавили водой (20 мл) и полученный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ПЭ/ЭА 8/1) с получением *tert*-бутил 4-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (63 мг, 22%); LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H - 56]<sup>+</sup>: 284, 286 (3 : 1), найдено 284, 286 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,19 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 10H).

**[0324]** Стадия б:

**[0325]** Раствор *tert*-бутил 4-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,18 ммоль) и ВВг<sub>3</sub> (0,22 г, 0,88 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) при комнатной температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 80% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 7,77 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 12 (4-хлор-5-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (21 мг, 53%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 226, 228 (3 : 1), найдено 226, 228 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,06 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,19 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,03 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,79 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,84 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H).

**Пример 19. Соединение 13 (4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-4-карбонитрил)**



**[0326]** Стадия а:

**[0327]** К раствору 3,4-дихлорфенола (10 г, 61,35 ммоль) в метилсульфоновой кислоте (70 мл) маленькими порциями добавили гексаметиленetetрамин (9,46 г, 67,48 ммоль).

Смесь затем нагрели до температуры 110 °С и перемешивали в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь вылили в ледяную воду (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 100 мл), объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 80 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ДХМ (10/1) с получением 4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета (1,8 г, 15%): <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

**[0328]** Стадия б:

**[0329]** К перемешиваемой смеси 4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида (2,00 г, 10,47 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,90 г, 20,94 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили MeI (2,20 г, 15,71 ммоль) по каплям при температуре 0 °С. Реакционную смесь постепенно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при

пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ДХМ (5/1) с получением 4,5-дихлор-2-гидроксibenзальдегида в виде твердого вещества желтого цвета (2,00 г, 76%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

**[0330]** Стадия в:

**[0331]** К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида (0,50 г, 2,44 ммоль) в EtOH (40 мл) и ТГФ (5 мл) добавили  $\text{NaBH}_4$  (0,20 г, 5,43 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,50 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**[0332]** Стадия г:

**[0333]** К перемешиваемому раствору (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола (0,50 г, 2,45 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) при комнатной температуре добавили  $\text{PBr}_3$  (1,30 г, 48,30 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (4/1) с получением 1-(бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензола в виде бесцветного масла (0,35 г, 48%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

**[0334]** Стадия д:

**[0335]** К перемешиваемому раствору 1-(бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензола (2,50 г, 9,26 ммоль) в EtOH (30 мл) добавили KCN (1,20 г, 18,43 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °С. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $\text{FeSO}_4$  (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (9/1) с получением 2-(4,5-дихлор-2-

метоксифенил)ацетонитрила в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,60 г, 60%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 2H).

**[0336]** Стадия е:

**[0337]** К смеси NaH (0,28 г, 11,67 ммоль, 60% в минеральном масле) в ДМФ (6 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)ацетонитрил (0,80 г, 3,70 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Затем по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили раствор *tert*-бутил *N,N*-бис(2-хлорэтил)карбамата (0,87 г, 3,60 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали в течение 5 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию погасили с помощью воды (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл).

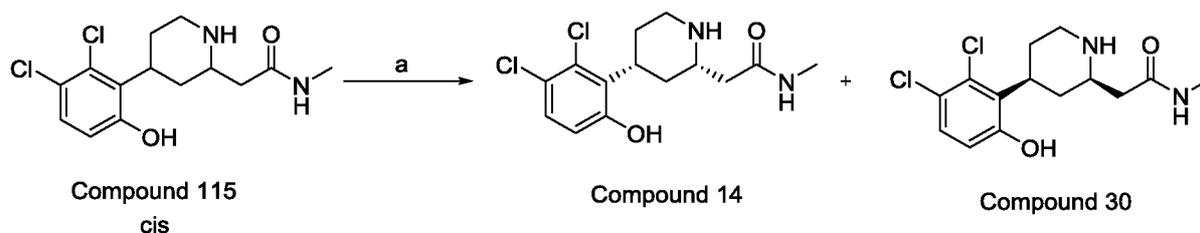
Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) с получением *tert*-бутил 4-циано-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,70 г, 49%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{ч} - 15$ ] $^+$ : 370, 372 (3 : 2), найдено 370, 372 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,21 (d,  $J = 14,2$  Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,28 (d,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

**[0338]** Стадия ж:

**[0339]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-циано-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,26 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре добавили  $\text{VBr}_3$  (0,65 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (3 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 70% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 8,11 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 13 (4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-4-карбонитрил) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,7 мг, 4%). LCMS (ESI) рассчитано для

$C_{12}H_{12}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 271, 273 (3 : 2), найдено 271, 273 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,36 (dd,  $J = 13,5$ , 2,4 Гц, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H).

**Пример 20. Соединение 14 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-*N*-метилацетамид изомер 1) и Соединение 30 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-*N*-метилацетамид изомер 2)**



**[0340]** Стадия а:

**[0341]** 2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-*N*-метилацетамид

(Соединение 115, Пример 76 ниже) (81 мг, 0,19 ммоль) отделили с помощью

Препаративной жидкостной хроматографии высокого давления в следующих условиях:

колонка: Chiralpak IG ID-2, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Нех (плюс 0,1% ТФА),

мобильная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В в

течение 25 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания;  $RT_1$ : 9,09 минут;  $RT_2$ :

17,95 минут; объем впрыска: 0,9 мл; количество проходов: 5.

**[0342]** Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 14 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-*N*-метилацетамид изомер 1) с выходом на 9,09 минут

был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (28,9 мг, 36%): LCMS (ESI)

рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР

(400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,10-3,71 (m, 1H), 3,67-

3,57 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 1H), 3,00-2,72 (m, 4H), 2,72-

2,53 (m, 2H), 1,88-1,59 (m, 2H);

**[0343]** Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 30 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-*N*-метилацетамид изомер 2) с выходом на

17,95 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (26,8 мг, 33%):

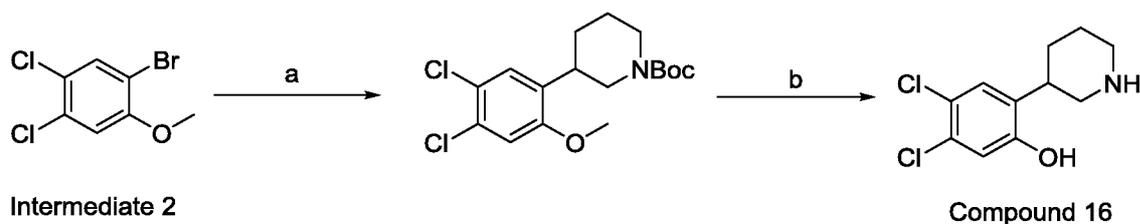
LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 :

2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,83-3,70

(m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 4H), 2,66-2,50

(m, 3H), 1,88-1,79 (m, 2H).

**Пример 21. Соединение 16 (4,5-дихлор-2-(пиперидин-3-ил)фенол)**



**[0344]** Стадия а:

**[0345]** К раствору Промежуточного соединения 2 (0,44 г, 1,70 ммоль), *tert*-бутил 3-бромпиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,14 ммоль), Ir[F(CF<sub>3</sub>)PPY]<sub>2</sub>(DTBPY)PF<sub>6</sub> (13 мг, 0,01 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (0,28 г, 1,14 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона добавили Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 г, 2,27 ммоль) с получением смеси А. Никель хлорид диметоксиэтан аддукт (1 мг, 0,01 ммоль) и dtbbpy (1,52 мг, 0,01 ммоль) растворили в DME (1 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили к смеси А в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали и подвергали облучению синими светодиодами мощностью 34 Вт в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (2/1) с получением *tert*-бутил 3-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-4-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 45%); LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H - 56]<sup>+</sup>: 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,09 (t, J = 13,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71-3,57 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 2H), 1,91 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,84-1,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

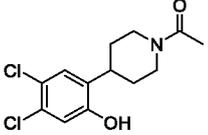
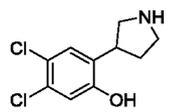
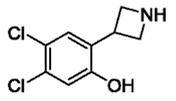
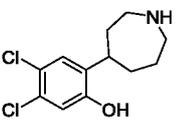
**[0346]** Стадия б:

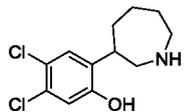
**[0347]** К раствору *tert*-бутил 3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили BBr<sub>3</sub> (0,83 мл, 0,84 ммоль, 1 М в ДХМ). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 80% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время

удерживания: 8,10 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 16 (4,5-дихлор-2-(пиперидин-3-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (23,9 мг, 35%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}Cl_2NO$   $[M + H]^+$ : 246, 248 (3 : 2), найдено 246, 248 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,81-2,56 (m, 3H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,65-1,29 (m, 3H).

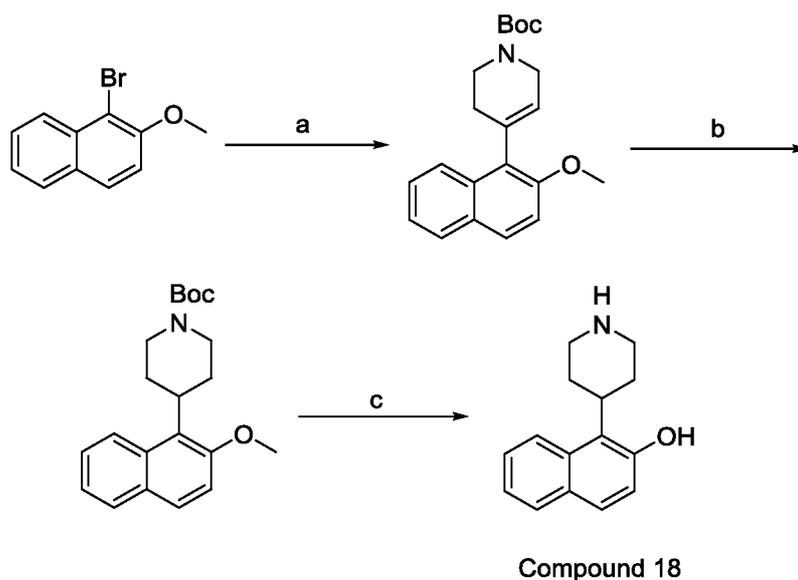
**[0348]** Соединения в Таблице 1С ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 16, начиная с соответствующих бромидов, которые получили как описано в этом документе или которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1С

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(M + H)^+$ & $^1H$ MNR
10		1-[4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]этан-1-он	$[M + H]^+$ : 288, 290 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,21 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H), 3,26-3,06 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 16,2$ Гц, 2H), 1,74-1,45 (m, 2H).
21		4,5-дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол	$[M + H]^+$ : 232, 234 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 10,8, 7,8$ Гц, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H).
22		2-(азетидин-3-ил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 218, 220 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,48 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J = 9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,63-3,40 (m, 1H), 2,84-2,53 (m, 2H).
39		2-(азепан-4-ил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 260, 262 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,18 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,04-1,72 (m, 6H).

40		2-(азепан-3-ил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$ : 260, 262 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,53 (brs, 1H), 8,77 (d, $J = 89,5$ Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 3H), 1,95-1,72 (m, 5H), 1,66-1,49 (m, 1H).
----	---	---------------------------------	--

**Пример 22. Соединение 18 (1-(пиперидин-4-ил)нафтален-2-ол)**



**[0349]** Стадия а:

**[0350]** К перемешиваемому раствору 1-бром-2-метоксинафтадена (1,00 г, 4,22 ммоль) и *tert*-бутил 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (1,57 г, 5,06 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (1,34 г, 12,65 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и  $H_2O$  (2 мл) добавили  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0,15 г, 0,21 ммоль) в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (4/1) с получением *tert*-бутил 4-(2-метоксинафтаден-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (1,20 г, 84%). LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{21}H_{25}NO_3$   $[M + Na]^+$ : 362, найдено 362;  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,82-7,69 (m, 3H), 7,41-7,24 (m, 3H), 5,59-5,50 (m, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 2,58-2,43 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

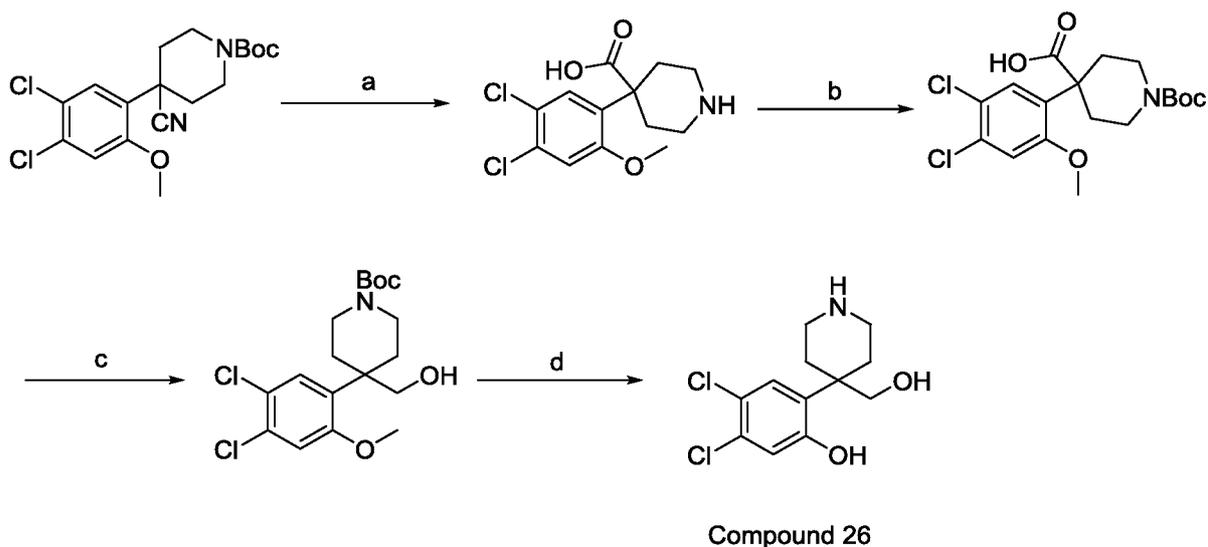
[0351] Стадия б:

[0352] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-метоксинафтаден-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,95 ммоль) в MeOH (50 мл) в автоклаве добавили Pt/C (0,57 г, 10%). Смесь гидрогенировали при комнатной температуре под давлением азота 20 атм. в течение 24 ч. Реакционный раствор отфильтровали через цеолиты и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (4/1) с получением *tert*-бутил 4-(2-метоксинафтаден-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 20%). LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 342 найдено 342.

[0353] Стадия в:

[0354] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-метоксинафтаден-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,59 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ВВг<sub>3</sub> (0,74 г, 2,93 ммоль) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили с помощью воды (5 мл) при температуре 0 °С. Реакционную смесь подщелочили до рН = 7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,35 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 18 (1-(пиперидин-4-ил)нафтаден-2-ол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (30 мг, 23%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 228, найдено 228; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,10-2,88 (m, 2H), 2,88-2,67 (m, 2H), 1,71 (d, J = 13,5 Гц, 2H).

**Пример 23. Соединение 26 (4,5-дихлор-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]фенол)**



**[0355]** Стадия а:

**[0356]** Смесь *tert*-бутил 4-циано-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (из Примера 19 стадия е) (0,10 г, 0,26 ммоль) в концентрированной HCl (5 мл) перемешивали в течение 48 ч при температуре 80 °С. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении с получением 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксильной кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,17 г, неочищенный), которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 4H), 2,59 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 2,17 (m, 2H).

**[0357]** Стадия б:

**[0358]** К перемешиваемому раствору 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксильной кислоты (0,10 г, 0,33 ммоль) и NaOH (20 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (3 мл) добавили Boc<sub>2</sub>O (0,22 г, 1,00 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор подкислили до pH 4 насыщенным водным раствором лимонной кислоты (20 мл). Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксильной кислоты в виде масла желтого цвета (0,13 г, неочищенный), которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + ч - 56]<sup>+</sup>: 348, 350 (3 : 2), найдено 348, 350 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,94-3,76 (m, 5H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

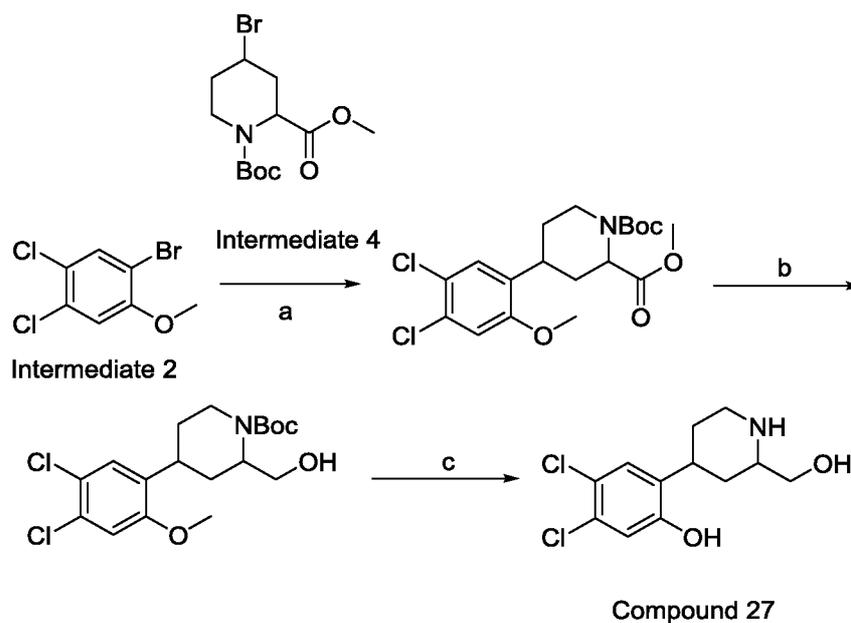
**[0359]** Стадия в:

**[0360]** К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксильной кислоты (0,13 г, 0,32 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили  $\text{NH}_3$ -ТГФ (1,29 мл, 1,29 ммоль, 1 М в ТГФ) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Раствор перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере азота в течение 6 ч. Реакцию погасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл), и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (40 мг, 40% по итогу трех стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 334, 336 (3 : 2), найдено 334, 336 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,35 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

**[0361]** Стадия г:

**[0362]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{BBr}_3$  (0,19 г, 0,74 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелочили до pH 7 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: SunFire  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 40% В в течение 8 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,5 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 26 (4,5-дихлор-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (7 мг, 18%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,47 (brs, 1H), 8,36 (brs, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,81 (brs, 1H), 3,69-3,48 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,97 (t,  $J = 12,6$  Гц, 2H).

**Пример 24. Соединение 27 (4,5-дихлор-2-[2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]фенол)**



**[0363]** Стадия а:

**[0364]** К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 2 (0,30 г, 1,17 ммоль) и 1-*tert*-бутил 2-метил 4-бромпиперидин-1,2-дикарбоксилата (Промежуточное соединение 4) (0,45 г, 1,41 ммоль) Ir[F(CF<sub>3</sub>)PPY]<sub>2</sub>(DTBPY)PF<sub>6</sub> (13 мг, 0,01 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (0,29 г, 1,17 ммоль) в DME (3 мл) добавили Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 г, 2,34 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона с получением смеси А. Dtbbpy (1,5 мг, 0,01 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан дигидрохлорид никель (1,3 мг, 0,01 ммоль) растворили в DME (2 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили к смеси А в инертной атмосфере аргона, полученную смесь перемешивали и облучали синими светодиодами мощностью 43 Вт в течение 2 часов. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде светло-желтого масла (0,20 г, 41%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 403, 405 (3 : 2), найдено 403, 405 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,75-4,53 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

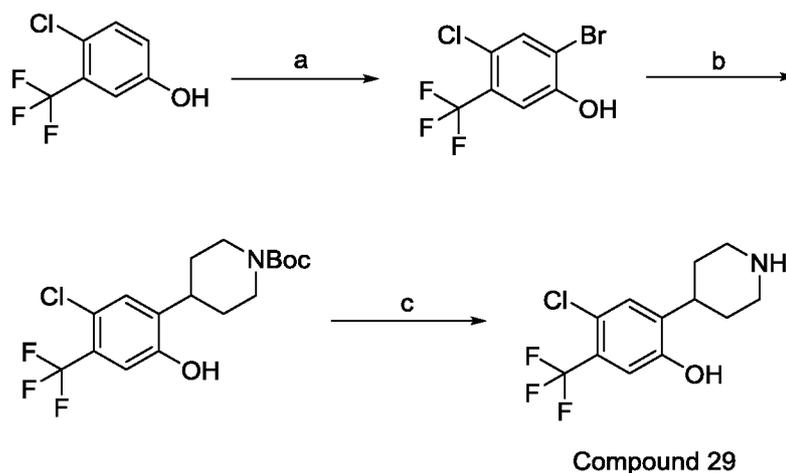
**[0365]** Стадия б:

**[0366]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (0,20 г, 0,48 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили DIBAl-H (1,42 мл, 1,43 ммоль, 1 М в толуоле) по каплям при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (4 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/2) с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого масла (80 мг, 41%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 390, 392 (3 : 2), найдено 390, 392 (3 : 2).

**[0367]** Стадия в:

**[0368]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (0,41 г, 1,64 ммоль) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (2 мл) при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 65% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,48 минут с получением соединения 27 (4,5-дихлор-2-[2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (15 мг, 27%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 11,8, 10,2 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,8, 4,8 Гц, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,16-1,93 (m, 4H).

**Пример 25. Соединение 29 (4-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)фенол)**



**[0369]** Стадия а:

**[0370]** К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-(трифторметил)фенола (4,00 г, 20,35 ммоль) в HOAc (40 мл) добавили Br<sub>2</sub> (6,50 г, 40,70 ммоль) по каплям при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили с ЭА (80 мл) и водой (80 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) с получением 2-бром-4-хлор-5-(трифторметил)фенола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (2,40 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>BrClF<sub>3</sub>O [M - 1]<sup>+</sup>: 273, 275, 277 (2 : 3 : 1), найдено 273, 275, 277 (2 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,73 (s, 1H).

**[0371]** Стадия б:

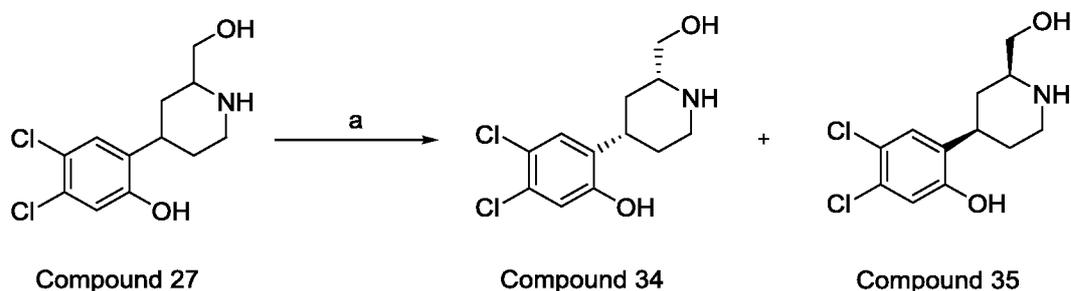
**[0372]** К перемешиваемой смеси 2-бром-4-хлор-5-(трифторметил)фенола (0,20 г, 0,73 ммоль) и *tert*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (0,29 г, 1,09 ммоль) в DME (1 мл) добавили 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилан (0,18 г, 0,73 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230,9 мг, 2,18 ммоль) и Ir[df(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (8 мг, 0,01 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона с получением смеси А. Dtbbpy (1 мг, 0,004 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан дихлорникель (1 мг, 0,004 ммоль) растворили в DME (1 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили к смеси А в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали и подвергали облучению синими светодиодами мощностью 34 Вт в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при

пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (2/1) с получением *tert*-бутил 4-[5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (35 мг, 7%); LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{21}ClF_3NO_3$  [ $M + 1 - 15$ ]<sup>+</sup> 365, 367 (3 : 1), найдено 365, 367 (3 : 1).

[0373] Стадия в:

[0374] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[5-хлор-2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили в следующих условиях: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 40% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,67 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 29 (4-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (8,8 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{13}ClF_3NO$  [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>: 280, 282 (3 : 1), найдено 280, 282 (3 : 1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,28 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 2H).

**Пример 26. Соединение 34 (4,5-дихлор-2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)фенол изомер 1) и Соединение 35 (4,5-дихлор-2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)фенол изомер 2)**



[0375] Абсолютные конфигурации Соединения 34 и 35 были присвоены произвольно.

[0376] Стадия а:

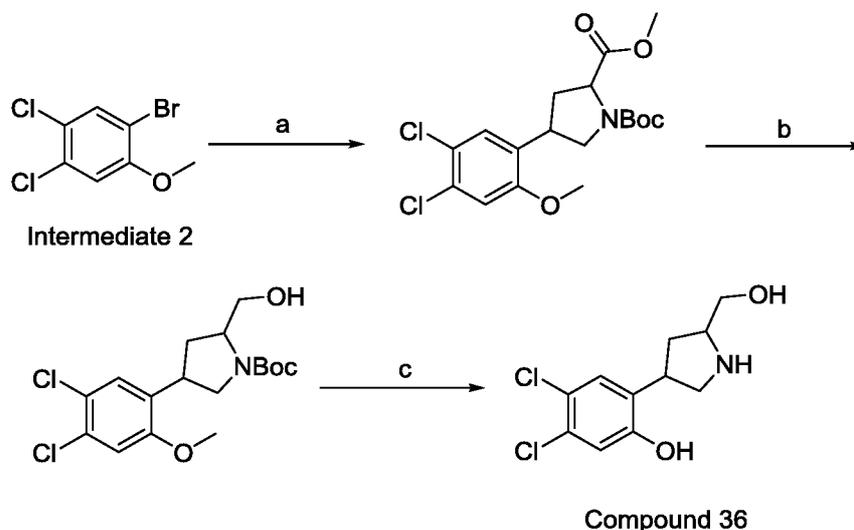
[0377] 4,5-дихлор-2-(2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)фенол (Соединение 27, Пример 24) (20 мг, 0,07 ммоль) выделили с помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Chiral Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak AD-H, 2,0 см I.D. x 25cm; мобильная фаза А: Hex (плюс 0,1%

DEA)-HPLC; мобильная фаза В: EtOH-HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В в 17 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 8,24 минут; RT<sub>2</sub>: 13,44 минут; температура: 25 °С.

**[0378]** Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 34 (4,5-дихлор-2-((2*R*,4*R*)-рел-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)фенол изомер 1) с выходом на 8,24 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (5 мг, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + ч 1]<sup>+</sup>: 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,2, 9,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,2, 5,4 Гц, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,93-1,65 (m, 4H).

**[0379]** Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 35 (4,5-дихлор-2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)фенол изомер 2) с выходом на 13,44 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (6 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + ч 1]<sup>+</sup>: 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,2, 9,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,2, 5,5 Гц, 1H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 4H).

**Пример 27. Соединение 36 (4,5-дихлор-2-(5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)фенол)**



**[0380]** Стадия а:

**[0381]** К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 2 (0,50 г, 1,97 ммоль) и 1-*tert*-бутил 2-метил 4-бромпирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,61 г, 1,97 ммоль) в DME (5 мл) добавили Iг[F(CF<sub>3</sub>)PPY]<sub>2</sub>(DTBPY)PF<sub>6</sub> (22 мг, 0,02 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилан (0,49 г, 1,97 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,42 г, 3,94 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона с получением смеси А. Dtbpy (3 мг, 0,01 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан дигидрохлорид никель (2 мг, 0,01 ммоль) растворили в DME (2 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили к смеси А в инертной атмосфере аргона, полученную смесь

перемешивали и облучали синими светодиодами мощностью 43 Вт в течение 2 часов. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,23 г, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 404, 406 (3 : 2), найдено 404, 406 (3 : 2).

**[0382]** Стадия б:

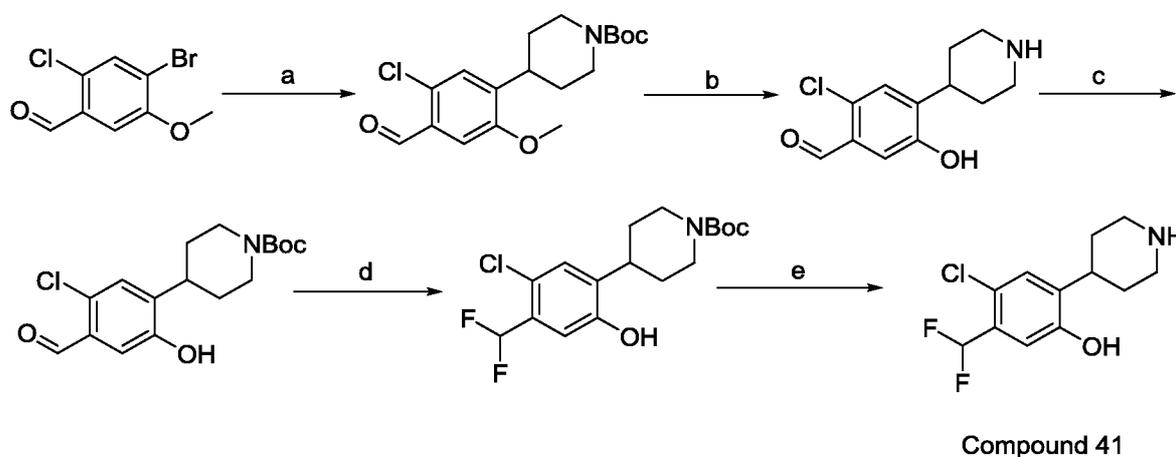
**[0383]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,15 г, 0,37 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили DIBAl-H (1,14 мл, 1,13 ммоль, 1 М в толуоле) по каплям при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (4 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (50 мг, 36%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 376, 378 (3 : 2), найдено 376, 378 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,16-3,80 (m, 4H), 3,82-3,53 (m, 4H), 2,32-2,04 (m, 2H), 2,03-1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

**[0384]** Стадия в:

**[0385]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили ВВr<sub>3</sub> (0,27 г, 1,06 ммоль) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная

фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,03 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 36 (4,5-дихлор-2-(5-(гидроксиметил)пиперолидин-3-ил)фенол) в виде твердого вещества серого цвета (13,9 мг, 28%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$   $[M + H]^+$ : 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,35 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 3H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,43-2,13 (m, 2H).

**Пример 28. Соединение 41 (4-хлор-5-(дифторметил)-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0386] Стадия а:

[0387] К раствору 4-бром-2-хлор-5-метоксибензальдегида (0,56 г, 2,24 ммоль) и *tert*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (0,71 г, 2,69 ммоль) в DME (5 мл) добавили 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилан (0,56 г, 2,24 ммоль),  $Ir[F(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$  (25 мг, 0,02 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (0,48 г, 4,49 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона с получением смеси А. *Dtbbpy* (3 мг, 0,01 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан дигидрохлорид никель (3 мг, 0,01 ммоль) растворили в DME (1 мл) в инертной атмосфере аргона с получением смеси В. Затем смесь В добавили к смеси А в инертной атмосфере аргона, полученную смесь перемешивали и облучали синими светодиодами мощностью 43 Вт в течение 2 часов. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением *tert*-бутил 4-(5-хлор-4-формил-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,30 г, 34%): LCMS (ESI) рассчитано

для  $C_{18}H_{24}ClNO_4$   $[M + H]^+$ : 339, 341 (3 : 1), найдено 339, 341 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

**[0388]** Стадия б:

**[0389]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(5-хлор-4-формил-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,85 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $VBr_3$  (1,27 г, 5,09 ммоль) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 35% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 2-хлор-5-гидрокси-4-(пиперидин-4-ил)бензальдегида в виде бесцветного масла (0,10 г, 34%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{14}ClNO_2$   $[M + H]^+$ : 240, 242 (3 : 1), найдено 240, 242 (3 : 1).

**[0390]** Стадия в:

**[0391]** К перемешиваемой смеси 2-хлор-5-гидрокси-4-(пиперидин-4-ил)бензальдегида (0,20 г, 0,83 ммоль) и  $Woc_2O$  (0,27 г, 1,25 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $Et_3N$  (0,17 г, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-(5-хлор-4-формил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,12 г, 38%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{22}ClNO_4$   $[M + H]^+$ : 325, 327 (3 : 1), найдено 325, 327 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,29 (d,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

**[0392]** Стадия г:

**[0393]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(5-хлор-4-формил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили DAST (43 мг, 0,26 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным

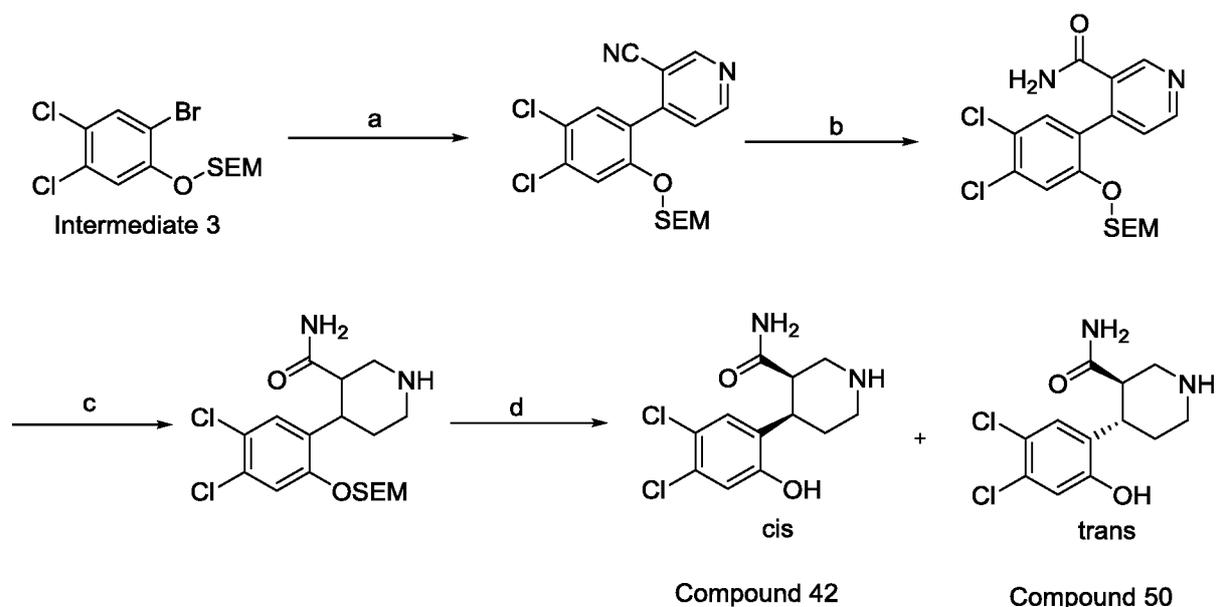
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-[5-хлор-4-(дифторметил)-2-гидроксифенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (20 мг, 56%):

LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 347, 349 (3 : 1), найдено 347, 349 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (t, J = 54,9 Гц, 1H), 4,38-4,20 (m, 2H), 2,93-2,65 (m, 3H), 1,89-1,62 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

**[0394]** Стадия д:

**[0395]** Раствор *tert*-бутил 4-[5-хлор-4-(дифторметил)-2-гидроксифенил]пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,06 ммоль) в TFA (1 мл) и ДХМ (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 6,5 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 5,41 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 41 (4-хлор-5-(дифторметил)-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10 мг, 65,67%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 262, 264 (3 : 1), найдено 262, 264 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (t, J = 54,7 Гц, 1H), 3,07-2,86 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 2H).

**Пример 29. Соединение 42 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид) и Соединение 50 ((3*R*,4*S*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид)**



**[0396]** Стадия а:

**[0397]** Смесь [2-[(2-бром-4,5-дихлорфенокси)метокси]этил]триметилсилана (Промежуточное соединение 3) (2,62 г, 7,04 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (1,90 г, 8,45 ммоль), Pd(crotlyl)(JohnPhos)Cl (0,35 г, 0,70 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,20 г, 21,12 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (2/1) с получением 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридин-3-карбонитрила в виде масла светло-желтого цвета (0,99 г, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 395, 397 (3 : 2), найдено 395, 397 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 5,2, 1,0 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,75 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 9H).

**[0398]** Стадия б:

**[0399]** К смеси 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридин-3-карбонитрила (0,80 г, 2,02 ммоль) и NaOH (0,81 г, 20,23 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,69 г, 20,23 ммоль, 30%) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/3) с получением 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридин-3-карбоксамид в виде масла светло-желтого цвета (0,73 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 413, 415 (3 : 2), найдено 413, 415 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 0,92 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 0,00 (s, 9H).

**[0400]** Стадия в:

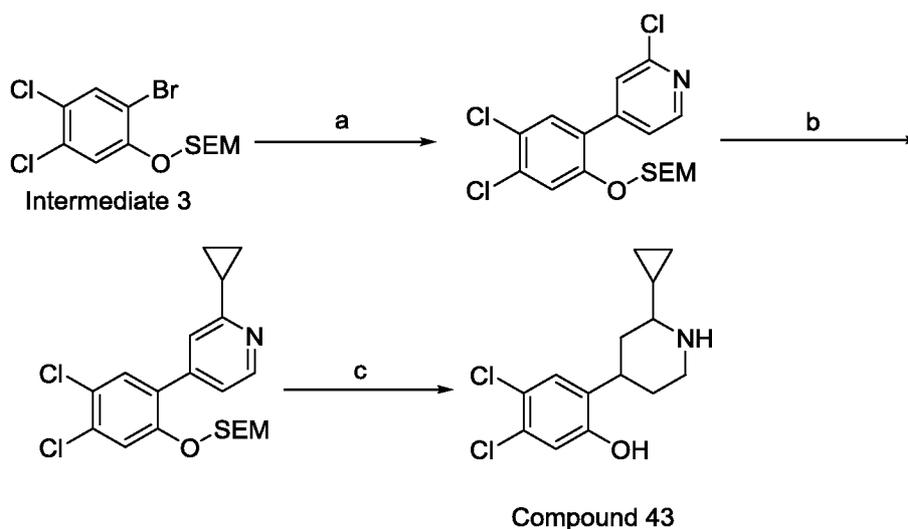
**[0401]** К смеси 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридин-3-карбоксамид (0,73 г, 1,77 ммоль) в MeOH (5 мл) добавили водный раствор HCl (6 N, 0,5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 5 ч при температуре 30 °C в атмосфере водорода (50 атм.). Реакционную смесь отфильтровали и pH фильтрата довели до значения 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученный раствор упарили при пониженном давлении с получением 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-3-карбоксамид (0,93 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 419, 421 (3 : 2), найдено 419, 421 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,35 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,41 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,86 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,97-0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

**[0402]** Стадия г:

**[0403]** К перемешиваемому раствору 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-3-карбоксамид (80 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в ТГФ (1 мл) и добавили NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (0,5 мл, 30%). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 19% В до 26% В в течение 8 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 6,38 минут, RT<sub>2</sub>: 6,45 минут. Фракции, содержащие

желаемый продукт с выходом на 6,38 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 42 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (14,2 мг, 26%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,15 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,05 (dd, *J* = 13,4, 3,7 Гц, 1H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,62-2,39 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H). Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 6,45 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 50 ((3*R*,4*S*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид (*trans* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,5 мг, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,29-3,06 (m, 3H), 2,96-2,66 (m, 3H), 1,87-1,61 (m, 2H).

**Пример 30. Соединение 43 (4,5-дихлор-2-(2-циклопропилпиперидин-4-ил)фенол)**



**[0404]** Стадия а:

**[0405]** К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 3 (2,00 г, 5,37 ммоль) и 2-хлор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,54 г, 6,45 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (5 мл) добавили Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,39 г, 0,54 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,70 г, 16,11 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при температуре 80 °С в течение 16 ч. Реакцию разбавили с помощью ЭА (50 мл) и воды (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением 2-хлор-4-(4,5-

дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридина в виде масла светло-желтого цвета (1,70 г, 78%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{20}Cl_2NO_2S$   $[M + H]^+$ : 404, 406 (3 : 2), найдено 404, 406 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (dd,  $J = 5,1, 1,5$  Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

**[0406]** Стадия б:

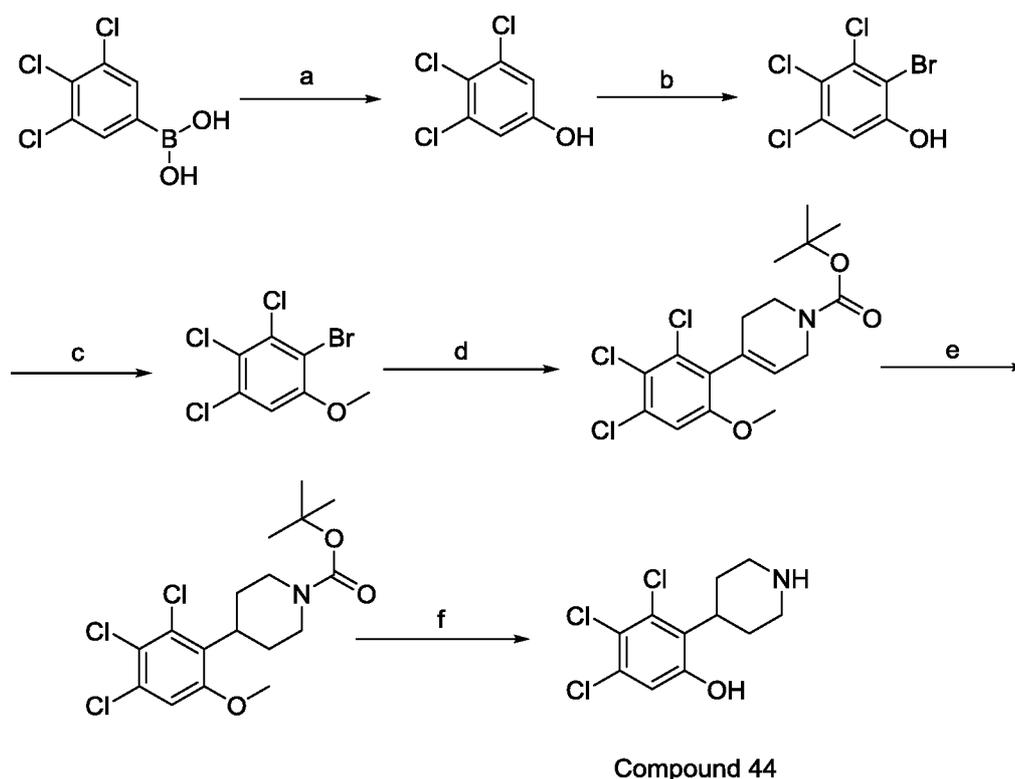
**[0407]** К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридина (0,50 г, 1,24 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (0,16 г, 1,85 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (1 мл) добавили трициклогексилфосфан (35 мг, 0,12 ммоль),  $K_3PO_4$  (0,52 г, 2,47 ммоль) и (ацетилокси)палладий ацетат (28 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в инертной атмосфере азота. Реакцию разбавили с помощью ЭА (50 мл) и воды (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением 4-(4-хлор-5-циклопропил-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-циклопропилпиридина в виде масла светло-желтого цвета (80 мг, 16%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{20}H_{25}Cl_2NO_2$   $[M - H]^+$ : 410, 412 (3 : 2), найдено 410, 412 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd,  $J = 5,1, 1,6$  Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 4H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

**[0408]** Стадия в:

**[0409]** К перемешиваемому раствору 2-циклопропил-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридина (40 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (3 мл) добавили  $PtO_2$  (22 мг, 0,10 ммоль) и водный HCl (6 N, 0,3 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 30 °С в течение 16 ч в атмосфере водорода (50 атм). Реакцию отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 80% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением

соединения 43 (4,5-дихлор-2-(2-циклопропилпиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (21,3 мг, 76%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{17}Cl_2NO$   $[M + H]^+$ : 286, 288 (3 : 2), найдено 286, 288 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,19 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 3H), 1,70-1,39 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 1H), 0,60-0,49 (m, 2H), 0,38-0,18 (m, 2H).

**Пример 31. Соединение 44 (3,4,5-трихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0410] Стадия а:

[0411] К перемешиваемому раствору (3,4,5-трихлорфенил)бороновой кислоты (5,00 г, 22,20 моль) в ТГФ (15 мл) добавили  $H_2O_2$  (1,51 г, 44,39 ммоль, 30%) и NaOH (1,78 г, 44,39 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Смесь подкислили до pH 3 с помощью водного раствора HCl (6 M). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 80 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 3,4,5-трихлорфенола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (4,60 г, 100%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_6H_3Cl_3O$   $[M - H]^+$ : 195, 197, 199 (3 : 3 : 1), найдено 195, 197, 199 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,92 (s, 2H).

**[0412]** Стадия б:

**[0413]** К перемешиваемому раствору 3,4,5-трихлорфенола (4,60 г, 23,30 моль) в AcOH (20 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона добавили Br<sub>2</sub> (3,70 г, 23,15 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (15/1) с получением 2-бром-3,4,5-трихлорфенол в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,40 г, 37%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>BrCl<sub>3</sub>O [M - H]<sup>+</sup>: 273, 275, 277 (1 : 2 : 1), найдено 273, 275, 277 (1 : 2 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,43 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

**[0414]** Стадия в:

**[0415]** К перемешиваемому раствору 2-бром-3,4,5-трихлорфенола (2,40 г, 8,69 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,40 г, 17,37 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавили MeI (3,70 г, 26,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 50 °С в течение 1 ч. Реакцию разбавили с помощью ЭА (80 мл) и воды (80 мл). Отделившийся водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (6 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (15/1) с получением 2-бром-3,4,5-трихлор-1-метоксибензола в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,80 г, 71%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

**[0416]** Стадия г:

**[0417]** К смеси 2-бром-3,4,5-трихлор-1-метоксибензола (0,10 г, 0,344 ммоль) и *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,34 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,11 г, 1,04 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) добавили Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали 80 °С в течение 8 ч в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь вылили в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (6/1) с получением с

получением *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде полужидкого вещества светло-желтого цвета (0,23 г, 80%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{20}Cl_3NO_3$   $[M + c - 15]^+$ : 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), найдено: 377, 379, 381 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,37-2,15 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

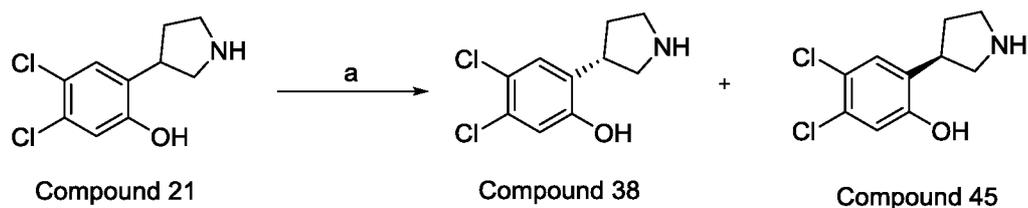
**[0418]** Стадия д:

**[0419]** К раствору *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили  $PtO_2$  (15 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм.) в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (48 мг, 96%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{22}Cl_3NO_3$   $[M + H]^+$ : 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), найдено 379, 381, 383 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,92 (s, 1H), 4,23 (d,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,37 (m, 1H), 2,79 (t,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 2,41-2,18 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

**[0420]** Стадия е:

**[0421]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (48 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $VBr_3$  (0,30 г, 1,19 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в 5,3 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,65 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 44 (3,4,5-трихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,9 мг, 24% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{12}Cl_3NO$   $[M + H]^+$ : 280, 282, 284 (3 : 3 : 1), найдено 280, 282, 284 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6,97 (s, 1H), 3,68 (t,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3,49 (d,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 1,83 (d,  $J = 14,2$  Гц, 2H).

**Пример 32. Соединение 38 (4,5-дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол, изомер 1) и Соединение 45 (4,5-дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол, изомер 2)**



**[0422]** Абсолютные конфигурации Соединениям 38 и 45 были присвоены произвольно.

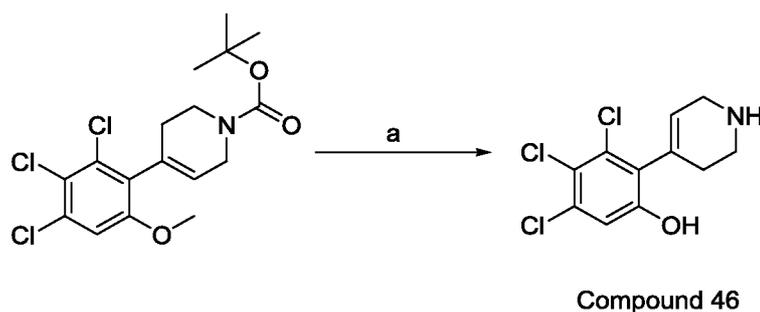
**[0423]** Стадия а:

**[0424]** 4,5-Дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол (40 мг, 0,17 ммоль) (Соединение 21, Пример 21) выделили с помощью препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (Prep SFC) в следующих условиях: колонка: Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: CO<sub>2</sub>, мобильная фаза В: MeOH (плюс 0,1% DEA)-HPLC; скорость потока: 45 мл/минут; градиент: 25% В; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 6,95 минут; RT<sub>2</sub>: 7,59 минут; объем впрыска: 0,5 мл; количество проходов: 12.

**[0425]** Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 38 (4,5-дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол изомер 1) с выходом на 6,95 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (9,6 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 232, 234 (3 : 2), найдено 232, 234 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,14 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 10,9, 7,8 Гц, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H).

**[0426]** Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 45 (4,5-дихлор-2-(пирролидин-3-ил)фенол изомер 2) с выходом на 7,59 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (12,6 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 232, 234 (3 : 2), найдено 232, 234 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,14 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 10,9, 7,8 Гц, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H).

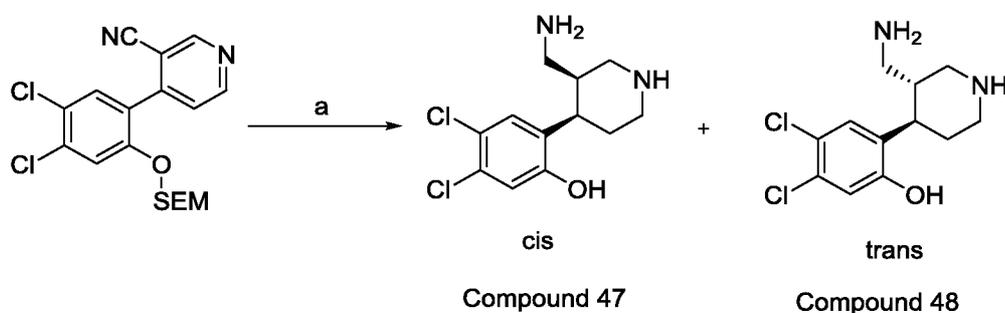
**Пример 33. Соединение 46 (3,4,5-трихлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенол)**



**[0427]** Стадия а:

**[0428]** К раствору *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (Пример 31, стадия г) (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,30 г, 1,197 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 24% В до 48% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,68 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 46 (3,4,5-трихлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (6,9 мг, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 278, 280, 282 (3 : 3 : 1), найдено 278, 280, 282 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,02 (s, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,47 (t,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H).

**Пример 34. Соединение 47 ((3*R*,4*S*)-рел-2-[3-(аминометил)пиперидин-4-ил]-4,5-дихлорфенол) и Соединение 48 ((3*R*,4*R*)-рел-2-[3-(аминометил)пиперидин-4-ил]-4,5-дихлорфенол)**

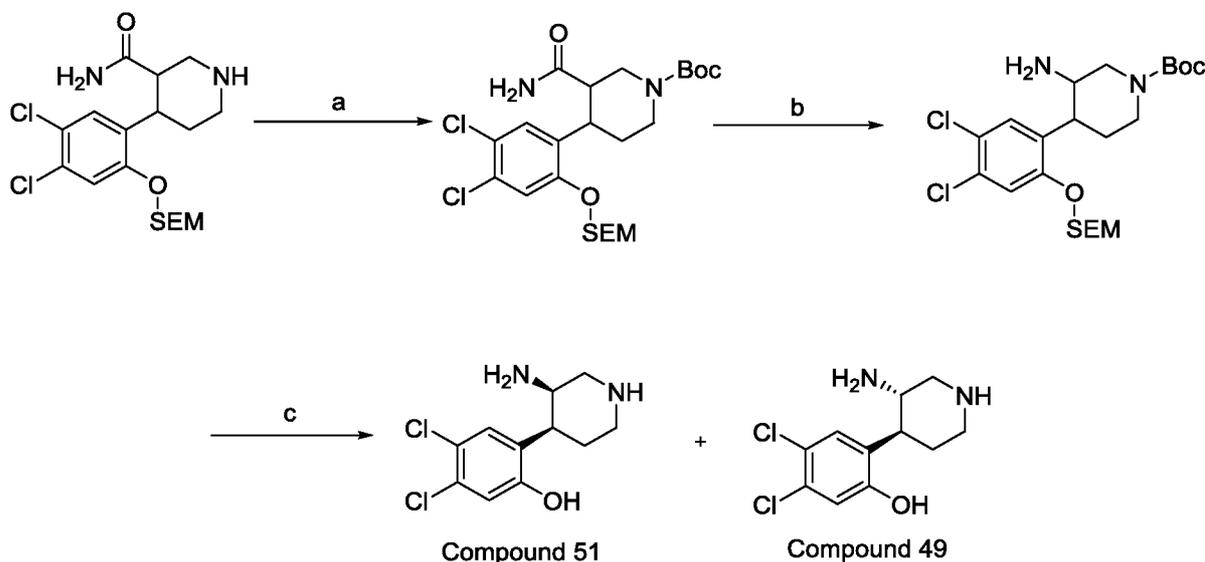


**[0429]** Стадия а:

**[0430]** К смеси 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиридин-3-карбонитрила (Пример 29, стадия а) (0,10 г, 0,25 ммоль) и  $\text{PtO}_2$  (12 мг, 0,05 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавили водный раствор  $\text{HCl}$  (6 *N*, 0,5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 6,5 ч при температуре 30 °С в атмосфере водорода (50 атм.). Реакционную смесь отфильтровали и pH фильтрата отрегулировали до значения 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep  $\text{C}_{18}$  OBD Column, 19 x 250 мм, 5мкм; мобильная фаза А: вода (плюс

0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 25% В в течение 5,5 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT1:14,2 минут, RT2: 15,0 минут; Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 14,2 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 47 ((3*R*,4*S*)-рел-2-[3-(аминометил)пиперидин-4-ил]-4,5-дихлорфенола (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (4,2 мг, 6%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,76-2,54 (m, 3H), 2,54-2,38 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 3H). Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 15,0 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 48 ((3*R*,4*R*)-рел-2-[3-(аминометил)пиперидин-4-ил]-4,5-дихлорфенола (*trans* изомер)) в виде твердого вещества коричневого цвета (2,3 мг, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,74-3,55 (m, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,65 (dd, *J* = 13,6, 3,2 Гц, 1H), 2,37-2,17 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

**Пример 35. Соединение 49 ((3*R*,4*R*)-рел-2-(3-аминопиперидин-4-ил)-4,5-дихлорфенол) и Соединение 51 ((3*R*,4*S*)-рел-2-(3-аминопиперидин-4-ил)-4,5-дихлорфенол)**



[0431] Стадия а:

[0432] К перемешиваемому раствору 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-3-карбоксиамида (Пример 29, стадия с) (0,11 г, 0,26 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (53 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили Boc<sub>2</sub>O (84 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл). Водный раствор

экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением *tert*-бутил 3-карбамоил-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,11 г, 81%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 519, 521 (3 : 2), найдено: 519, 521 (3 : 2).

**[0433]** Стадия б:

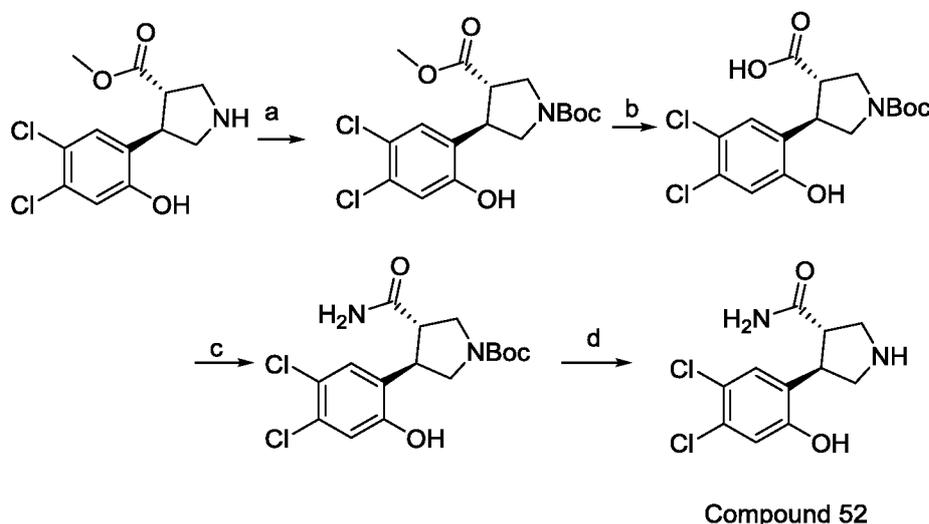
**[0434]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 3-карбамоил-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,18 ммоль) и KOH (46 мг, 0,82 ммоль) в ACN (2 мл) и воде (0,5 мл) добавили 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (29 мг, 0,10 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (10/1, 3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 3-амино-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,15 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 491, 493 (3 : 2), найдено 491, 493 (3 : 2).

**[0435]** Стадия в:

**[0436]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 3-амино-4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,31 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD Column, 10 мкм, 19 x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 13% В до 20% в течение 8 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 6,37 минут; RT<sub>2</sub>: 7,05 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 6,37 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 49 ((3*R*,4*R*)-рел-2-(3-аминопиперидин-4-ил)-4,5-дихлорфенол (*trans* изомер)) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,8 мг, 23% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для

$C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 261, 263 (3 : 2), найдено: 261, 263 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,24-3,95 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 1H), 3,24-3,04 (m, 2H), 2,47-2,23 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 2H). Фракции, содержащие желаемый продукт с выходом на 7,05 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 51 ((3*R*,4*S*)-рел-2-(3-аминопиперидин-4-ил)-4,5-дихлорфенол (*cis* изомер)) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (15,8 мг, 17% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 261, 263 (3 : 2), найдено: 261, 263 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,79-3,57 (m, 5H), 2,68-2,46 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 1H).

**Пример 36. Соединение 52 ((3*R*,4*S*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид)**



[0437] Стадия а:

[0438] К перемешиваемой смеси метил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *trans* изомера (0,32 г, 1,10 ммоль) и  $Boc_2O$  (0,14 г, 0,66 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили  $Et_3N$  (0,35 г, 3,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 15 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (4/1) с получением 1-(*tert*-бутил) 3-метил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата *trans* изомера в виде масла светло-желтого цвета (0,18 г, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{21}Cl_2NO_5$   $[M + H]^+$ : 375, 375 (3 : 2), найдено 375, 375 (3 : 2).

[0439] Стадия б:

**[0440]** К перемешиваемому раствору 1-(*tert*-бутил) 3-метил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата *trans* изомера (0,10 г, 0,26 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (0,5 мл) добавили NaOH (21 мг, 0,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 40 °С в течение 1 ч. Реакцию подкислили до pH 4 лимонной кислотой. Смесь разбавили водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксильной кислоты *trans* изомера в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,10 г, неочищенный), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 376, 378 (3 : 2), найдено 376, 378 (3 : 2).

**[0441]** Стадия в:

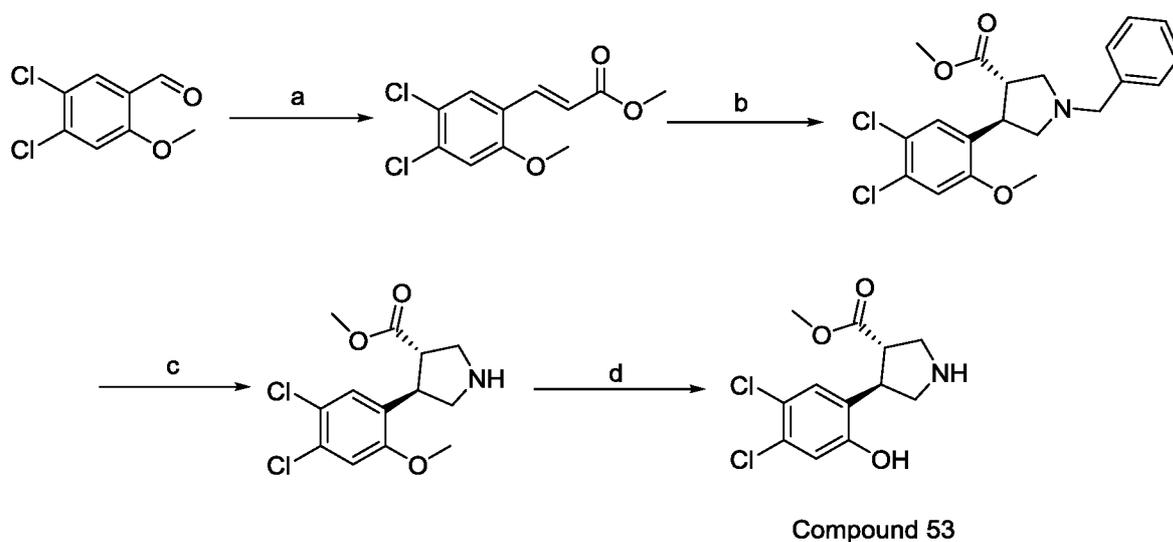
**[0442]** К перемешиваемому раствору 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксильной кислоты (0,10 г, 0,27 ммоль) и EDCI (0,10 г, 0,54 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили НОВТ (73 мг, 0,54 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (71 мг, 1,35 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,11 г, 1,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили водой (30 мл) и ЭА (30 мл). Отделенный водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением *tert*-бутил 3-карбамоил-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата *trans* изомера (61 мг, 63% по итогу двух стадий) в виде масла светло-желтого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 375, 377 (3 : 2), найдено 375, 377 (3 : 2).

**[0443]** Стадия г:

**[0444]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-карбамоил-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата *trans* изомера (61 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили TFA (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 13% В до 26% В в течение 6,5 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 5,35

минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 52 ((3*R*,4*S*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид (*trans* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (18,5 мг, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 3H).

**Пример 37. Соединение 53 ((3*R*,4*S*)-рел-метил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксилат)**



[0445] Стадия а:

[0446] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида (1,00 г, 4,88 моль) в ТГФ (30 мл) добавили метил (2-трифенилфосфоранилиден)ацетат (3,26 г, 9,75 моль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением метил (2*E*)-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,88 г, 69%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 261, 263 (3 : 2), найдено: 261, 263 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

[0447] Стадия б:

[0448] К перемешиваемому раствору

бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (0,87 г, 3,68 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавили метил (2*E*)-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноат (0,80 г, 3,06 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 65% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением (3*R*,4*S*)-рел-метил 1-бензил-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата (*trans* изомер) в виде бесцветного масла (1,08 г, 89%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 394, 396 (3 : 2), найдено 394, 396 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61-7,43 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,93-3,78 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,71-59 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 2H).

[0449] Стадия в:

[0450] К перемешиваемому раствору 1-бензил-4-(4,5-дихлор-2-

метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *trans* изомера (1,00 г, 2,54 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили 1-хлорэтил хлорформат (0,73 г, 5,07 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре 100 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь погасили MeOH (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 65% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *trans* изомера в виде бесцветного масла (0,70 г, 66%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,92-3,71 (m, 4H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,18-3,06 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 3H).

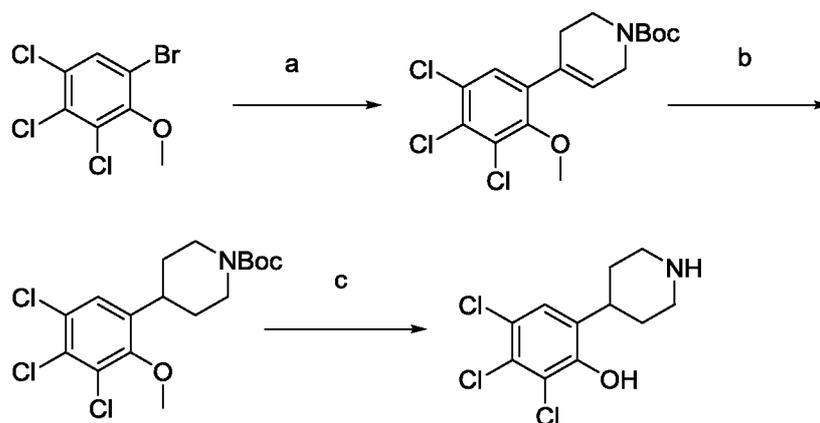
[0451] Стадия г:

[0452] К перемешиваемому раствору метил 4-(4,5-дихлор-2-

метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *trans* изомера (0,80 г, 1,91 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (3,85 г, 15,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении.

Остаток очистили с помощью обратнoфазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением соединения 53 ((3*R*,4*S*)-рел-метил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксилат (*trans* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,50 г, 65%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,36 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H).

**Пример 38. Соединение 54 (2,3,4-трихлор-6-(пиперидин-4-ил)фенол)**



Compound 54

[0453] Стадия а:

[0454] К смеси 1-бром-3,4,5-трихлор-2-метоксибензола (0,20 г, 0,69 ммоль), *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (0,24 г, 0,78 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,22 г, 2,08 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавили Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 3 ч в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением с получением *tert*-бутил 4-(3,4,5-трихлор-2-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата в виде светлого масла (0,20 г, 73%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), найдено 377, 379, 381 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

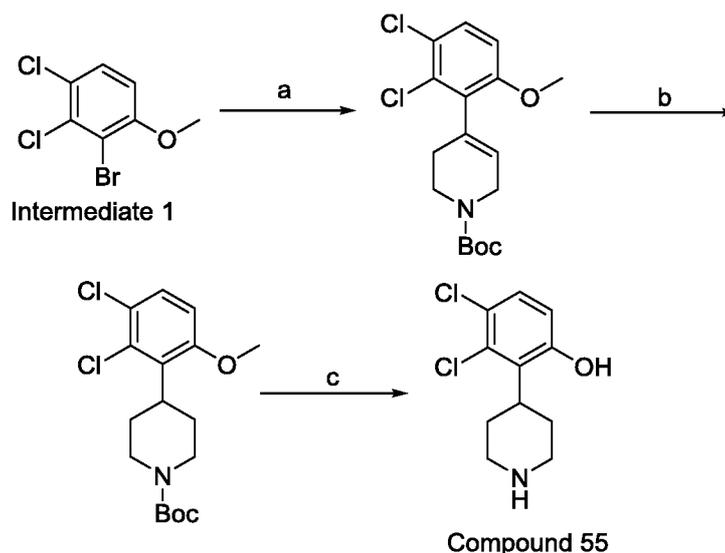
[0455] Стадия б:

**[0456]** К раствору *tert*-бутил 4-(3,4,5-трихлор-2-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,25 ммоль) в MeOH (4 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (50 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 3 ч. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(3,4,5-трихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (87 мг, 78%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), найдено 379, 381, 383 (3 : 3 : 1).

**[0457]** Стадия в:

**[0458]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(3,4,5-трихлор-2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (0,40 г, 1,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение рН смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 16% В до 52% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,58 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 54 (2,3,4-трихлор-6-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (25 мг, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 280, 282, 284 (3 : 3 : 1), найдено 280, 282, 284 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,98 (s, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H).

**Пример 39. Соединение 55 (3,4-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



**[0459]** Стадия а:

**[0460]** К смеси Промежуточного соединения 1 (0,30 г, 1,17 ммоль) и *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (0,44г, 1,41 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,38 г, 3,54 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавили Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 3 ч в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат в виде светлого твердого вещества (0,38 г, 81%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 343, 345 (3 : 2), найдено 343, 345 (3 : 2).

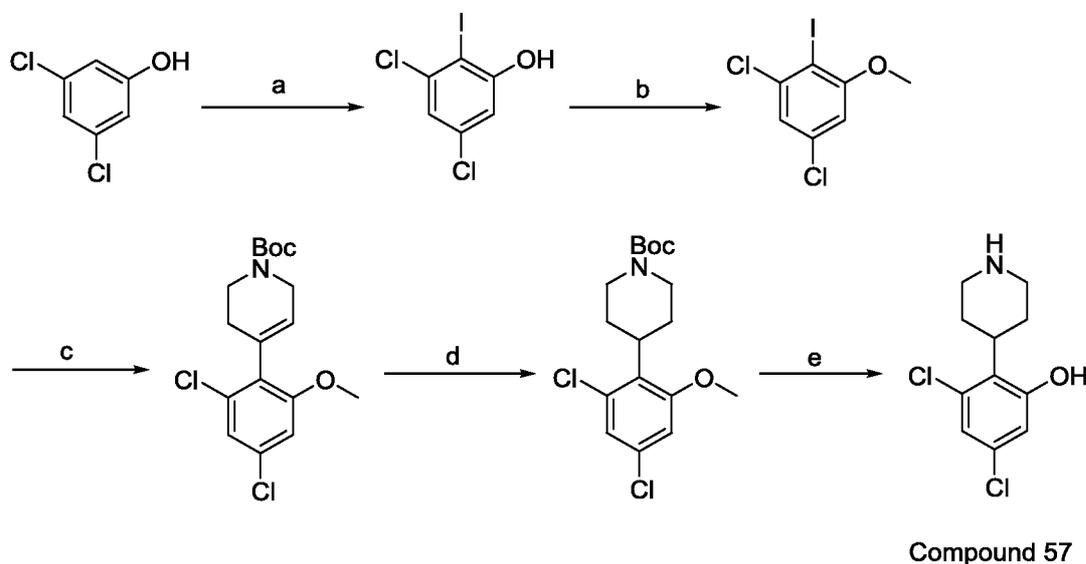
**[0461]** Стадия б:

**[0462]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,56 ммоль) в MeOH (4 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (50 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (40/1) с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (95 мг, 38%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + ч - 15]<sup>+</sup>: 345, 347 (3 : 2), найдено 345, 347 (3 : 2):

[0463] Стадия в:

[0464] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (94 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,52 г, 2,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 60% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,83 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 55 (3,4-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (16 мг, 27%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 246, 248 (3 : 2), найдено 246, 248 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,71 (t,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 3,49 (d,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 1,82 (d,  $J = 14,2$  Гц, 2H).

**Пример 40. Соединение 57 (3,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0465] Стадия а:

[0466] К перемешиваемому раствору 3,5-дихлорфенола (2,50 г, 15,34 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавили  $\text{NaN}$  (1,23 г, 30,75 ммоль, 60%) при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут. После охлаждения до 0 °С, добавили  $\text{I}_2$  (3,89 г, 15,33

ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Смесь подкислили до pH 7 водным раствором  $\text{HCl}$  (5 мл, 2 M). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 60% В до 90% В в течение 6,5 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 4,68 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-2-йодфенола в виде твердого вещества желтого цвета (0,50 г, 11%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{IO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 287, 289 (3 : 2), найдено 287, 289 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H).

**[0467]** Стадия б:

**[0468]** К перемешиваемой смеси 3,5-дихлор-2-йодфенола (0,46 г, 1,59 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,66 г, 4,78 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили  $\text{MeI}$  (0,45 г, 3,18 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию разбавили с помощью ЭА (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (15/1) с получением 1,5-дихлор-2-йод-3-метоксибензола в виде твердого вещества желтого цвета (0,43 г, 80%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,90 (s, 3H).

**[0469]** Стадия в:

**[0470]** К перемешиваемой смеси 1,5-дихлор-2-йод-3-метоксибензола (0,43 г, 1,43 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,10 г, 0,14 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,45 г, 4,28 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавили *tert*-бутил 4-(4-амино-4,5,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (0,66 г, 2,14 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре  $80^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь вылили в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические

слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-(2,4-дихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,25 г, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{c} - 15]^+$ : 343, 345 (3 : 2), найдено 343, 345 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,46 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 2,31-2,21 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

**[0471]** Стадия г:

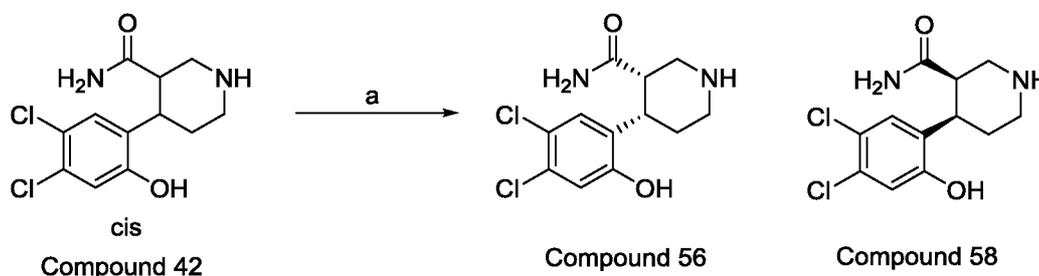
**[0472]** К раствору *tert*-бутил 4-(2,4-дихлор-6-метоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,32 г, 0,89 ммоль) в MeOH (4 мл) добавили  $\text{PtO}_2$  (32 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,4-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,32 г, неочищенный), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 345, 347 (3 : 2), найдено 345, 347 (3 : 2):

**[0473]** Стадия д:

**[0474]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,4-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,32 г, 0,89 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (1,78 г, 7,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,63 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 57 (3,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. (105,4 мг, 46%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 246, 248 (3 : 2), найдено 246, 248 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР

(300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,76 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 3,47 (t, *J* = 11,7 Гц, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H).

**Пример 41. Соединение 56 (3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид изомер 1) и Соединение 58 (3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид изомер 2)**

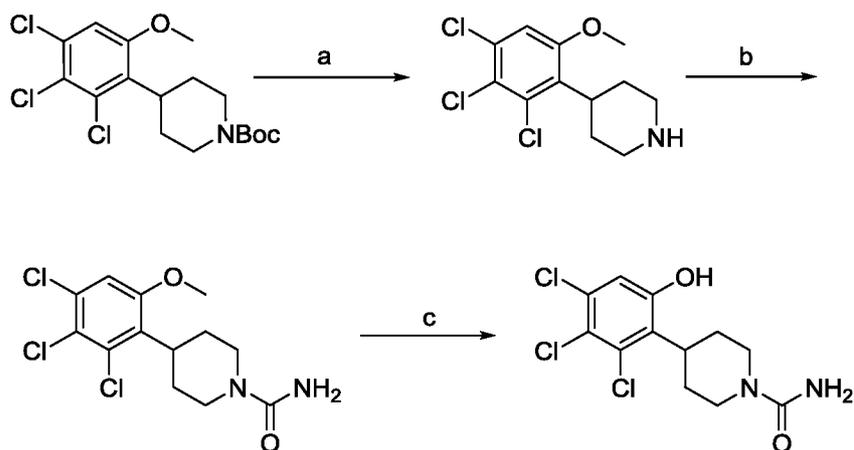


[0475] Абсолютные конфигурации Соединениям 56 и 58 были присвоены произвольно.

[0476] Стадия а:

[0477] 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид *cis* изомер (Соединение 42, Пример 29) (0,10 г, 0,34 ммоль) отделили помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-НPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза А: Нех (плюс 0,2% ТФА), мобильная фаза В: ЕtОН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 13 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 7,19 минут; RT<sub>2</sub>: 11,84 минут; объем впрыска: 1,5 мл; количество проходов: 4 Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 56 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид изомер 1) с выходом на 7,19 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (30 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,61 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H). Медленнее элюируемое Соединение 58 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид изомер 2) с выходом на 11,84 минут было получено в виде твердого вещества грязно-белого цвета (30 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,21-3,00 (m, 3H), 2,76 (dd, *J* = 12,8, 3,5 Гц, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,37-2,14 (m, 1H), 1,46-1,27 (m, 1H).

**Пример 42. Соединение 60 (4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксамид)**



Compound 60

**[0478]** Стадия а:

**[0479]** К смеси *tert*-бутил 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (Пример 31, стадия е) (0,17 г, 0,43 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении с получением 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,17 г, неочищенный), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{14}Cl_3NO$   $[M + H]^+$ : 294, 296, 298 (3 : 3 : 1), найдено 294, 296, 298 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,18 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,58-2,38 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,99-0,83 (m, 2H).

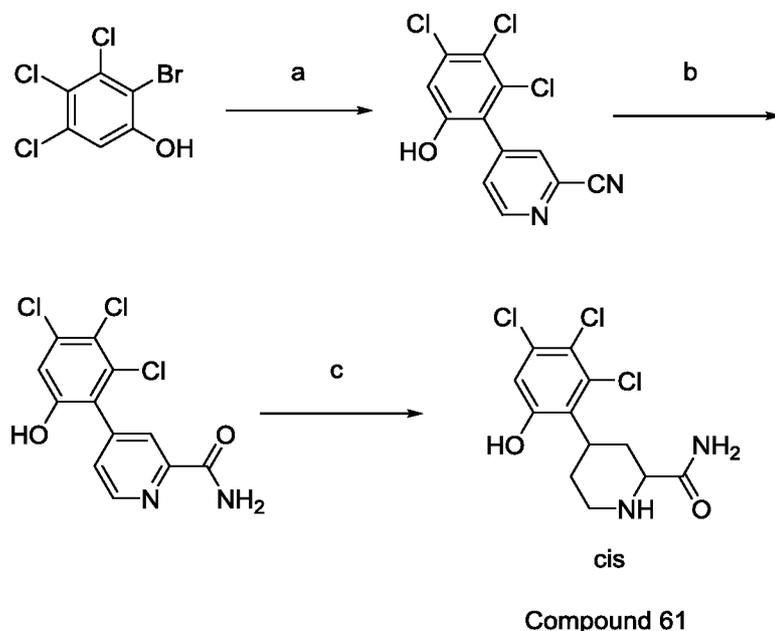
**[0480]** Стадия б:

**[0481]** К перемешиваемой смеси 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидина (0,17 г, 0,42 ммоль) и  $Et_3N$  (84 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили TMSNCO (72 мг, 0,62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили с ЭА (30 мл) и водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид в виде твердого вещества грязно-белого цвета (80 мг, 57% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_{15}Cl_3N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 337, 339, 341 (3 : 3 : 1), найдено 337, 339, 341 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,91 (s, 1H), 4,22-3,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,43 (m, 2H), 3,04-2,80 (m, 1H), 2,48-2,19 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,37-1,16 (m, 1H).

[0482] Стадия в:

[0483] К перемешиваемому раствору 4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид (80 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,35 г, 1,43 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и значение pH смеси довели до 7-8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 55% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,27 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 60 (4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (37 мг, 46%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), найдено 323, 325, 327 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,91 (s, 1H), 4,14 (d,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,65-3,43 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 2H), 2,58-2,28 (m, 2H), 1,54 (d,  $J = 13,0$  Гц, 2H).

**Пример 43. Соединение 61 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид *cis* изомер)**



[0484] Стадия а:

[0485] К раствору 2-бром-3,4,5-трихлорфенола (Пример 31, стадия b) (1,50 г, 5,43 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (1,50 г, 6,52 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,70 г, 16,28 ммоль) и

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,45 г, 0,54 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением 4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбонитрила в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,40 г, 69%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 299, 301, 303 (3 : 3 : 1), найдено 299, 301, 303 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,79 (dd,  $J = 5,0, 0,9$  Гц, 1H), 7,88 (dd,  $J = 1,6, 0,9$  Гц, 1H), 7,65 (dd,  $J = 5,1, 1,6$  Гц, 1H), 7,11 (s, 1H).

**[0486]** Стадия б:

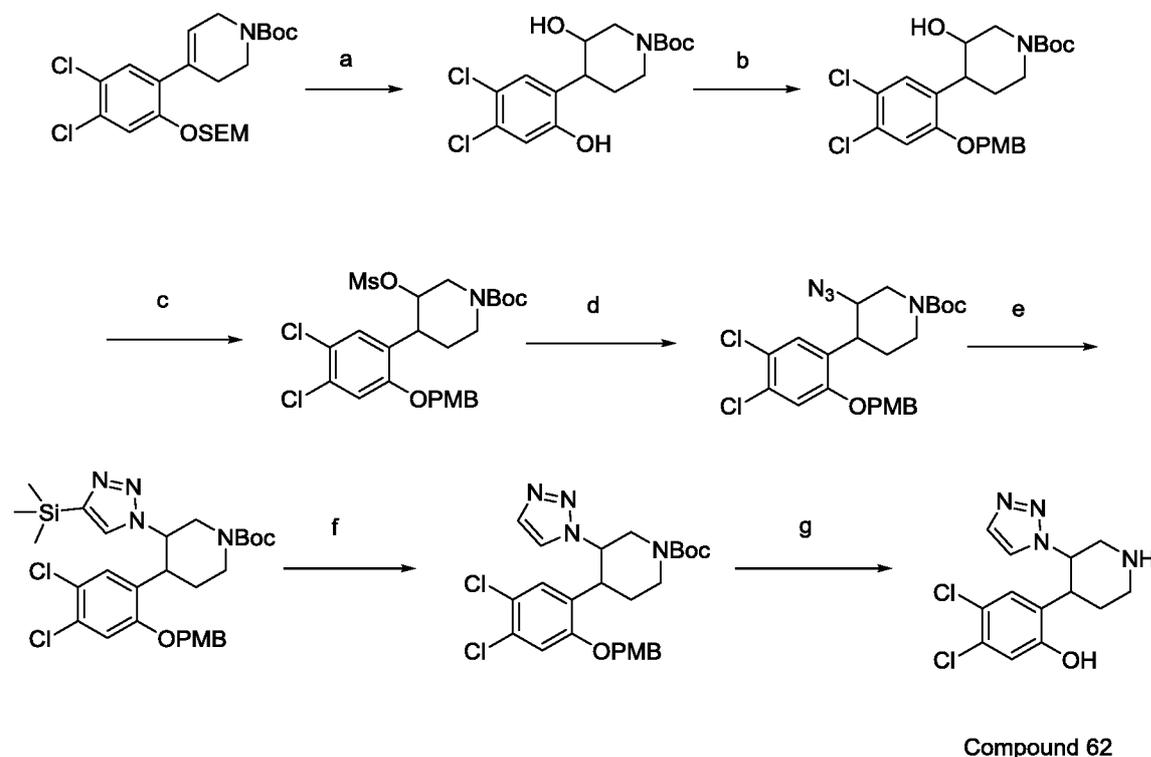
**[0487]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбонитрила (0,90 г, 3,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили раствор NaOH (1,20 г, 30,05 ммоль) в воде (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,02 г, 30,05 ммоль, 30%) по каплям при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением 4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбоксамид в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,79 г, 66%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 317, 319, 321 (3 : 3 : 1), найдено 317, 319, 321 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 4,9, 0,9$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J = 1,7, 0,8$  Гц, 1H), 7,50 (dd,  $J = 5,0, 1,7$  Гц, 1H), 7,12 (s, 1H).

**[0488]** Стадия в:

**[0489]** К перемешиваемой смеси 4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбоксамид (0,30 г, 0,95 ммоль) в MeOH (5 мл) добавили водный раствор HCl (6 M, 0,5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 5 ч при температуре 30 °С в атмосфере водорода (50 атм). Реакционную смесь отфильтровали и pH фильтрата отрегулировали до значения 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при

следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 58% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,87 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 61 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,15 г, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), найдено 323, 325, 327 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,91 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H).

**Пример 44. Соединение 62 (4,5-дихлор-2-[3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-4-ил]фенол)**



[0490] Стадия а:

[0491] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (Пример 16, стадия а) (6,00 г, 12,65 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили  $\text{NH}_3 \cdot \text{TГФ}$  (42,9 мл, 42,90 ммоль, 1 М в ТГФ) по каплям при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3,2 мл, 137,35 ммоль, 30%) и  $\text{NaOH}$  (2,50 г, 62,50 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) добавили по каплям при температуре 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакцию погасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл) при температуре 0 °С. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 100 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-гидроксиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,60 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 306, 308 (3 : 2), найдено 306, 308 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,89-2,52 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

**[0492]** Стадия б:

**[0493]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-гидроксиперидин-1-карбоксилата (5,60 г, 15,46 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,29 г, 31,04 ммоль) и  $\text{PMBCl}$  (2,71 г, 17,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 50 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили водой (50 мл) при комнатной температуре.

Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-гидрокси пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (4,20 г, 70% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 504, 506 (3 : 2), найдено 504, 506 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,29 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,13-2,96 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 2H), 1,82-1,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

**[0494]** Стадия в:

**[0495]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-гидроксиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,04 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили ТЕА (0,21 г, 2,07 ммоль),  $\text{DMAP}$  (13 мг, 0,10 ммоль) и  $\text{MsCl}$  (0,24 г, 2,07 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой

(30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,55 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 582, 584 (3 : 2), найдено 582, 584 (3 : 2).

**[0496]** Стадия г:

**[0497]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (0,55 г, 0,98 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавили  $\text{NaN}_3$  (0,13 г, 1,96 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Смесь охладили до комнатной температуры и погасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 3-азидо-4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,45 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 529, 531 (3 : 2), найдено 529, 531 (3 : 2).

**[0498]** Стадия д:

**[0499]** Смесь *tert*-бутил 3-азидо-4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,45 г, 0,890 ммоль) в этинилтриметилсилан (3 мл) облучали микроволновым излучением в течение 2 часов при температуре 120 °С. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в

виде пенистого вещества грязно-белого цвета (0,25 г, 40% по итогу трех стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_4$   $[M + H]^+$ : 605, 607 (3 : 2), найдено 605, 607 (3 : 2).

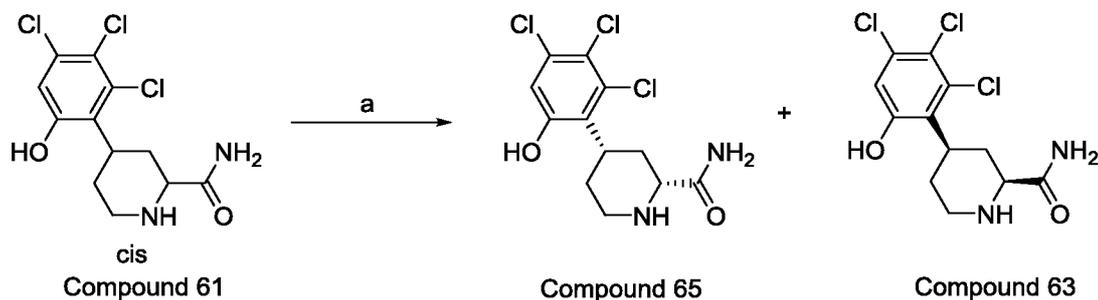
**[0500]** Стадия е:

**[0501]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-[4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,41 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили ТВАФ (0,54 г, 2,06 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью добавления воды (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,15 г, 68%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_4$   $[M + H]^+$ : 533, 535 (3 : 2), найдено 533, 535 (3 : 2).

**[0502]** Стадия ж:

**[0503]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[4,5-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,282 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили ТФА (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 25% В в течение 5,3 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,93 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 62 (4,5-дихлор-2-[3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (48 мг, 55%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O$   $[M + H]^+$ : 313, 315 (3 : 2), найдено 313, 315 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,25 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 4,00-3,83 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 1H), 2,66-2,41 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 1H).

**Пример 45.** Соединение 63 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 2) и Соединение 65 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 1)

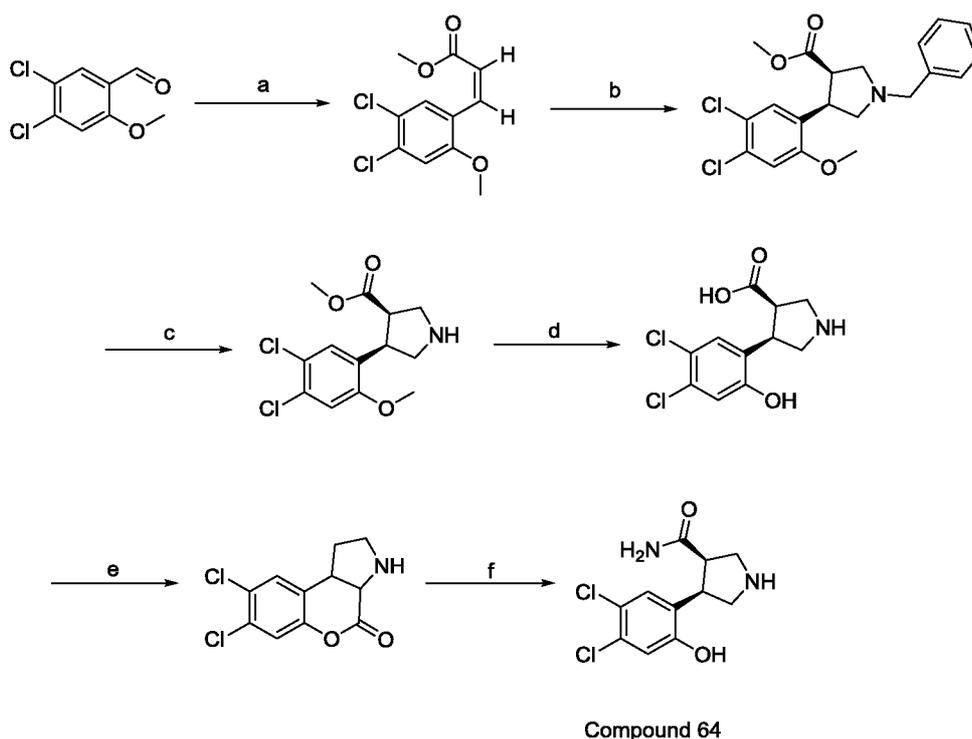


**[0504]** Абсолютные конфигурации Соединениям 63 и 65 были присвоены произвольно.

**[0505]** Стадия а:

**[0506]** 4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид *cis* изомер (Соединение 61, Пример 43) (0,15 г, 0,46 ммоль) отделили с помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-Chiral HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak ID, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Нех (плюс 0,2% ТФА), мобильная фаза В: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В в течение 20 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 11,3 минут; RT<sub>2</sub>: 14,9 минут; объем впрыска: 0,5 мл; количество проходов: 12. Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 65 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 1) с выходом на 11,3 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (15,6 мг, 10%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), найдено 323, 325, 327 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,92 (s, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 11,7, 3,0 Гц, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,56-2,40 (m, 2H), 1,87 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 13,2 Гц, 1H). Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 63 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (изомер 2)) с выходом на 11,84 минут был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (16,3 мг, 11%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), найдено 323, 325, 327 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,92 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 11,8, 3,0 Гц, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,57-2,38 (m, 2H), 1,87 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 13,3 Гц, 1H).

**Пример 46.** Соединение 64 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид)



**[0507]** Стадия а:

**[0508]** К перемешиваемому раствору метил 2-[бис(2,2,2-трифторэтокси)фосфорил]ацетата (2,64 г, 8,29 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) добавили NaN (0,29 г, 7,32 ммоль, 60% в минеральном масле) при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Затем к упомянутой смеси добавили 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегид (1,00 г, 4,88 ммоль) при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением метил (2Z)-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноата в виде твердого вещества темно-желтого цвета (1,14 г, 90%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 261, 263 (3 : 2), найдено 261, 263 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 6,05 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

**[0509]** Стадия б:

**[0510]** К перемешиваемому раствору метил (2Z)-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноат (1,14 г, 4,37 моль) в ДХМ (15 мл) добавили бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (1,24 г, 5,24 моль) и TFA (0,10 г, 0,87

ммоль) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 30 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением метил 1-бензил-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилат *cis* изомер в виде бесцветного масла (0,74 г, 43%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 394, 396 (3 : 2), найдено 394, 396 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,66-7,59 (m, 2H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 6H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,72-3,67 (m, 1H).

**[0511]** Стадия в:

**[0512]** К перемешиваемому раствору метил 1-бензил-4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *cis* изомера (0,50 г, 1,27 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили 1-хлорэтил хлорформат (0,19 г, 1,52 ммоль) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию перемешивали в течение 16 ч при температуре 100 °С. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 30 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *cis* изомера в виде масла темно-желтого цвета (0,30 г, 75%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

**[0513]** Стадия г:

**[0514]** К перемешиваемому раствору метил 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-карбоксилата *cis* изомера (0,28 г, 0,93 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (1,39 г, 5,56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили водой (10 мл). Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 40%

ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пирролидин-3-карбоксильной кислоты *cis* изомера в виде масла темно-желтого цвета (0,26 г, неочищенный): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{11}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$ : 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2):

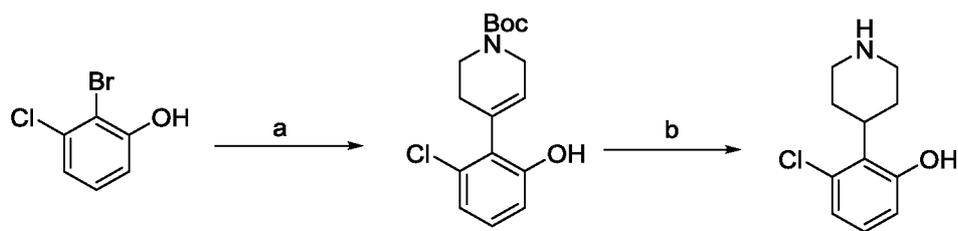
**[0515]** Стадия д:

**[0516]** К перемешиваемой смеси 4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пирролидин-3-карбоксильной кислоты *cis* изомера (0,20 г, 0,72 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 2 ч при температуре 40 °С. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении с получением 7,8-дихлор-2,3,3а,9b-тетрагидрохромено[3,4-*b*]пиррол-4(1*H*)-она в виде масла темно-желтого цвета (0,20 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_9Cl_2NO_2$   $[M + H]^+$ : 258, 260 (3 : 2), найдено 258, 260 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,29 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H).

**[0517]** Стадия е:

**[0518]** К перемешиваемому раствору 7,8-дихлор-2,3,3а,9b-тетрагидрохромено[3,4-*b*]пиррол-4(1*H*)-она (0,20 г, 0,78 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили  $NH_3 \cdot H_2O$  (1 мл, 30%) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: Column X Bridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 30% В в течение 6 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 4,72 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 64 ((3*R*,4*R*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пирролидин-3-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (35 мг, 16% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ) δ 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,82 (q,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 3H), 3,29-3,22 (m, 2H).

**Пример 47. Соединение 66 (4,5-дихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



Compound 66

[0519] Стадия а:

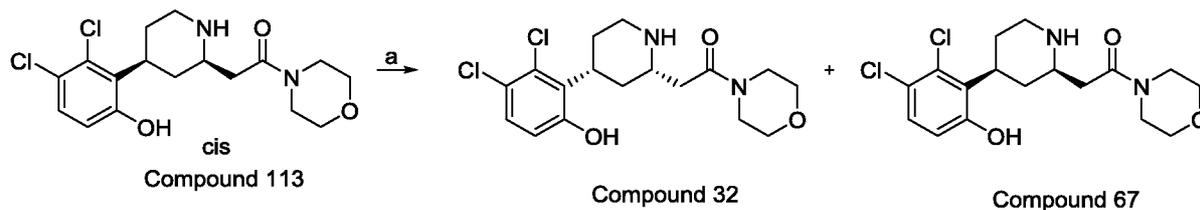
[0520] К перемешиваемому раствору 2-бром-3-хлорфенола (0,40 г, 1,93 ммоль) и *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,72 г, 2,33 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавили Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,62 г, 5,82 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,14 г, 0,20 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,40 г, 67%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 295, 297 (3 : 1), найдено 295, 297 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,05 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

[0521] Стадия б:

[0522] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,29 ммоль) и водного HCl (0,4 мл, 6 N) в MeOH (4 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (50 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали водородом и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 100Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 35% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 4,71 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и

упарили при пониженном давлении с получением соединения 66 (3-хлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (28,9 мг, 7%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{14}ClNO_6$   $[M + H]^+$ : 212, 214 (3 : 1), найдено 212, 214 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,03 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H).

**Пример 48. Соединение 32 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он изомер 1) и Соединение 67 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он изомер 2)**



[0523] Стадия а:

[0524] 2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он (Пример 76, Соединение 113) (0,12 г, 0,24 ммоль) отделили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления в следующих условиях: колонка:

Chiralpak IG ID-2, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Нех (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В в течение 30 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания;  $RT_1$ : 7,86 минут;  $RT_2$ : 19,10 минут, объем впрыска: 0,7 мл; количество проходов: 5.

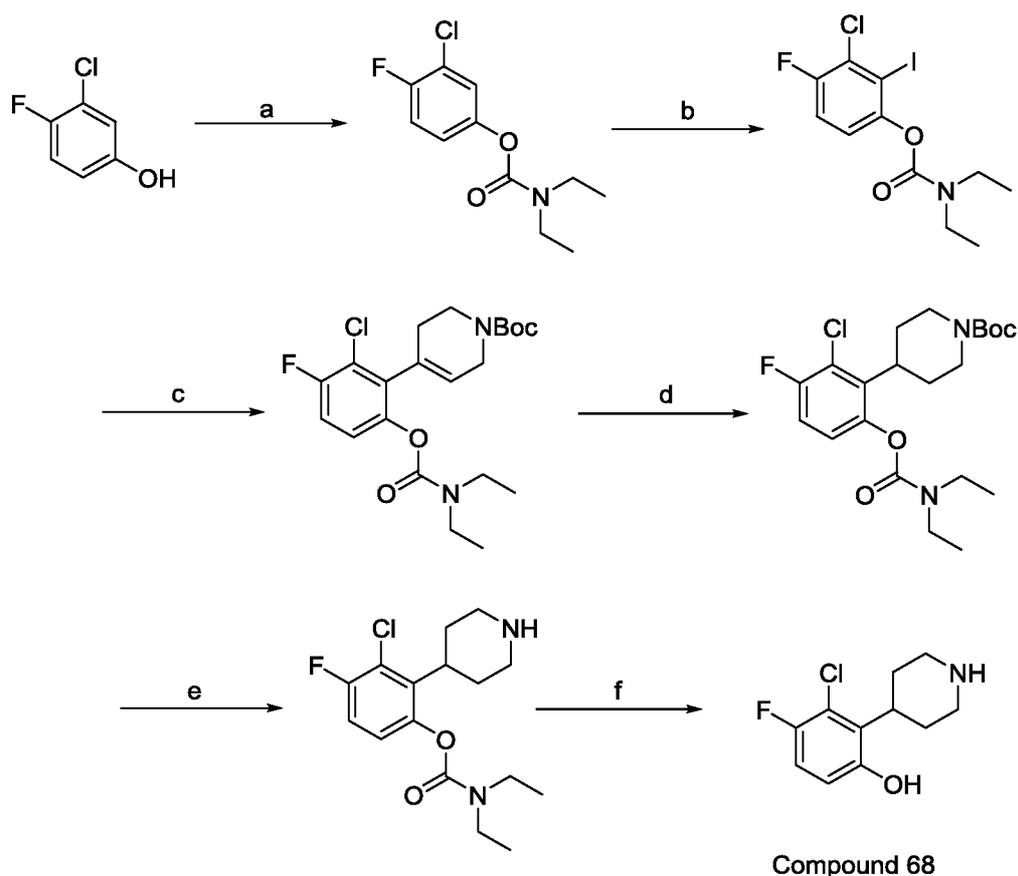
[0525] Быстрее элюируемый энантиомер с выходом на 7,86 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях:

колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/минут; градиент: от 10% В до 35% В в течение 7 минут; детектор: UV: 254/220 нм; время удерживания: 6,48 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 32 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (33,4 мг, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$   $[M + H]^+$ : 373, 375 (3 : 2), найдено 373, 375 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,92-3,71 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,83-2,60 (m, 3H), 1,87 (t,  $J = 13,4$  Гц, 2H).

**[0526]** Медленнее элюируемый энантиомер с выходом на 19,10 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-НPLC) в следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/минут; градиент: от 10% В до 35% В в течение 7 минут; детектор: UV: 254/220 нм; время удерживания: 6,48 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 67 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20,9 мг, 18%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 373, 375 (3 : 2), найдено 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 7H), 3,58-3,49 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,85-2,63 (m, 3H), 1,87 (t, *J* = 13,8 Гц, 2H).

**Пример 49. Соединение 68 (3-хлор-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



**[0527]** Стадия а:

**[0528]** Смесь 3-хлор-4-фторфенола (5,00 г, 34,12 ммоль) и NaOH (3,40 г, 85,30 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. К смеси добавили *N,N*-диэтилкарбамоил хлорид (6,90 г, 51,18 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавили водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (8/1) с получением 3-хлор-4-фторфенил *N,N*-диэтилкарбамат в виде жидкости светло-желтого цвета (8,70 г, 83%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 246, 248 (3 : 1), найдено 246, 248 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (dd, *J* = 6,2, 2,8 Гц, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 6H).

**[0529]** Стадия б:

**[0530]** К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фторфенил *N,N*-диэтилкарбамата (2,00 г, 8,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили LDA (16 мл, 32,56 ммоль, 2 М в ТГФ) по каплям при температуре -78 °С в инертной атмосфере азота. После перемешивания в течение 40 минут, к реакционной смеси добавили раствор I<sub>2</sub> (2,50 г, 9,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям при температуре -78 °С. Затем реакцию перемешивали при температуре -78 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) при температуре -78 °С. Полученный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 70% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 3-хлор-4-фтор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,55 г, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClFINO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 372, 374 (3 : 1), найдено 372, 374 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (dd, *J* = 4,6, 2,7 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,8, 2,8 Гц, 1H), 3,45-3,33 (m, 4H), 1,29-1,15 (m, 6H).

**[0531]** Стадия в:

**[0532]** Дегазированную смесь 3-хлор-4-фтор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата (0,25 г, 0,66 ммоль), *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,80 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (49 мг, 0,07 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,21 г, 1,99 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,75 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток

очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-фторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{21}H_{28}ClFN_2O_4$   $[M + Na]^+$ : 449, 451 (3 : 1), найдено 449, 451 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,11 (dd,  $J = 5,8, 2,9$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 5,7, 2,9$  Гц, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 4H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,16 (m, 6H).

**[0533]** Стадия г:

**[0534]** Смесь *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-фторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,47 ммоль) и  $PtO_2$  (21 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре 30 °С в атмосфере водорода (10 атм). Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{21}H_{30}ClFN_2O_4$   $[M + Na]^+$ : 451, 453 (3 : 1), найдено 451, 453 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,08 (dd,  $J = 6,0, 2,8$  Гц, 1H), 6,87 (dd,  $J = 5,5, 2,8$  Гц, 1H), 4,25 (d,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,47-3,34 (m, 4H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 6H).

**[0535]** Стадия д:

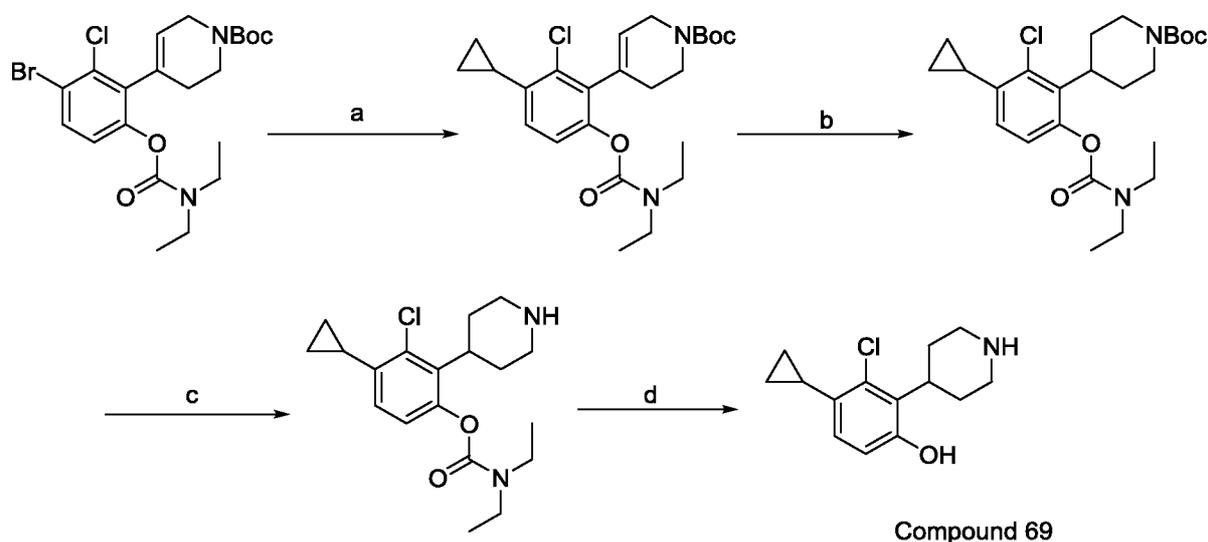
**[0536]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Полученный раствор упарили при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, неочищенный), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{22}ClN_2O_2$   $[M + H]^+$ : 329, 331 (3 : 1), найдено 329, 331 (3 : 1).

**[0537]** Стадия е:

**[0538]** Смесь 3-хлор-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата (0,20 г, 0,61 ммоль) и NaOH (0,24 г, 6,08 ммоль) в EtOH (4 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C18 OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10

ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и 0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 28% В до 55% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,42 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 68 (3-хлор-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (47 мг, 44% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClFNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 230, 232 (3 : 1), найдено 230, 232 (3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,71 (dd,  $J = 5,9, 2,9$  Гц, 1H), 6,64 (dd,  $J = 5,4, 2,9$  Гц, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H).

**Пример 50. Соединение 69 (3-хлор-4-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0539] Стадия а:

[0540] Дегазированную смесь *tert*-бутил 4-[3-бром-2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]-3,6-дигидро-2*H*-пиперидин-1-карбоксилата (Пример 52, стадия с) (0,25 г, 0,51 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (66 мг, 0,77 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (37 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,16 г, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,75 мл) перемешивали в течение 16 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-3-циклопропил-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,17 г, 77%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 393, 395 (3 : 1),

найдено 393, 395 (3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01-6,85 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 4H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,22-1,13 (m, 6H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,71-0,63 (m, 2H).

**[0541]** Стадия б:

**[0542]** Дегазированную смесь *tert*-бутил 4-[2-хлор-3-циклопропил-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,270 ммоль) и  $\text{PtO}_2$  (18 мг, 0,080 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-3-циклопропил-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (82 мг, 53%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 395, 397 (3 : 1), найдено 395, 397 (3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,96 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,22 (d,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,41 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,15 (td,  $J = 8,3, 4,1$  Гц, 1H), 1,64 (d,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,33-1,18 (m, 9H), 1,06-0,93 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 2H).

**[0543]** Стадия в:

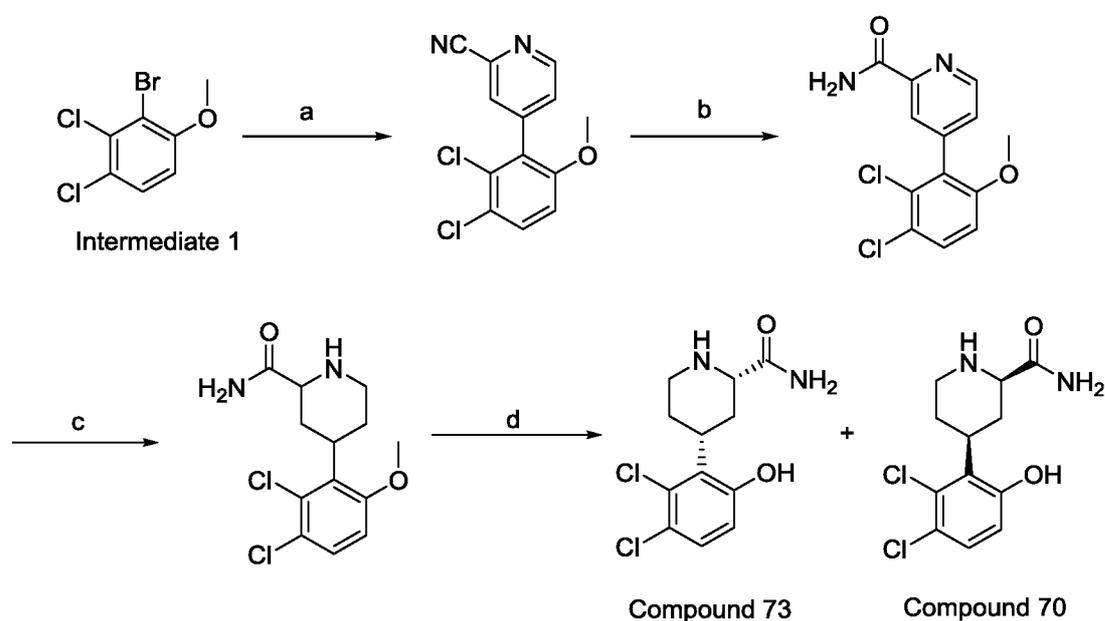
**[0544]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[2-хлор-3-циклопропил-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (78 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор упарили при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде масла светло-желтого цвета, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (0,11 г, неочищенный): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 351, 353 (3 : 1), найдено 351, 353 (3 : 1).

**[0545]** Стадия г:

**[0546]** Раствор 3-хлор-4-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата (0,11 г, 0,33 ммоль) и NaOH (0,13 г, 3,28 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (4 мл) перемешивали в течение 5,5 ч при температуре  $80^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sun Fire  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза

В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 55% В в течение 6 минут; детектор: 210 нм; время удерживания: 4,87 минут, Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 69 (3-хлор-4-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (17,8 мг, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}ClNO_6$   $[M + H]^+$ : 252, 254 (3 : 1), найдено 252, 254 (3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6,82 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,83 (qd,  $J = 13,6, 4,1$  Гц, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,81 (d,  $J = 14,1$  Гц, 2H), 0,98-0,84 (m, 2H), 0,62-0,51 (m, 2H).

**Пример 51. Соединение 70 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 1) и Соединение 73 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 2)**



[0547] Стадия а:

[0548] К раствору Промежуточного соединения 1 (1,00 г, 3,91 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиперидин-2-карбонитрила (1,00 г, 4,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и  $H_2O$  (5 мл) добавили  $Na_2CO_3$  (1,24 г, 11,72 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0,64 г, 0,78 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота, полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбонитрила (0,80 г, 62%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_8Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 279, 281 (3 : 2), найдено 279, 281 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (dd,  $J = 5,0, 0,8$  Гц, 1H), 7,64 (dd,  $J = 1,6, 0,8$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 5,0, 1,6$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

**[0549]** Стадия б:

**[0550]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрила (0,80 г, 2,87 ммоль) в ТГФ добавили NaOH (1,15 г, 28,66 ммоль) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,7 мл, 19,63 ммоль, 30% в воде) по каплям при температуре 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 мл) при температуре 0 °С. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (2/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксамиды (0,70 г, 65%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 297, 299 (3 : 2), найдено 297, 299 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,16 (t, J = 1,1 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,74 (d, J = 0,8 Гц, 3H).

**[0551]** Стадия в:

**[0552]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксамиды (0,68 г, 2,29 ммоль) в MeOH (40 мл) и водном HCl (6 N, 4 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (52 мг) при комнатной температуре. Смесь трижды дегазировали водородом и перемешивали при температуре 30 °С в атмосфере водорода (50 атм) в течение 16 ч. Реакцию отфильтровали, и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксамиды (0,68 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2).

**[0553]** Стадия г:

**[0554]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксамиды (50 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (82 мг, 0,33 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 28% В до 48% В в течение 6,5 минут; детектор:

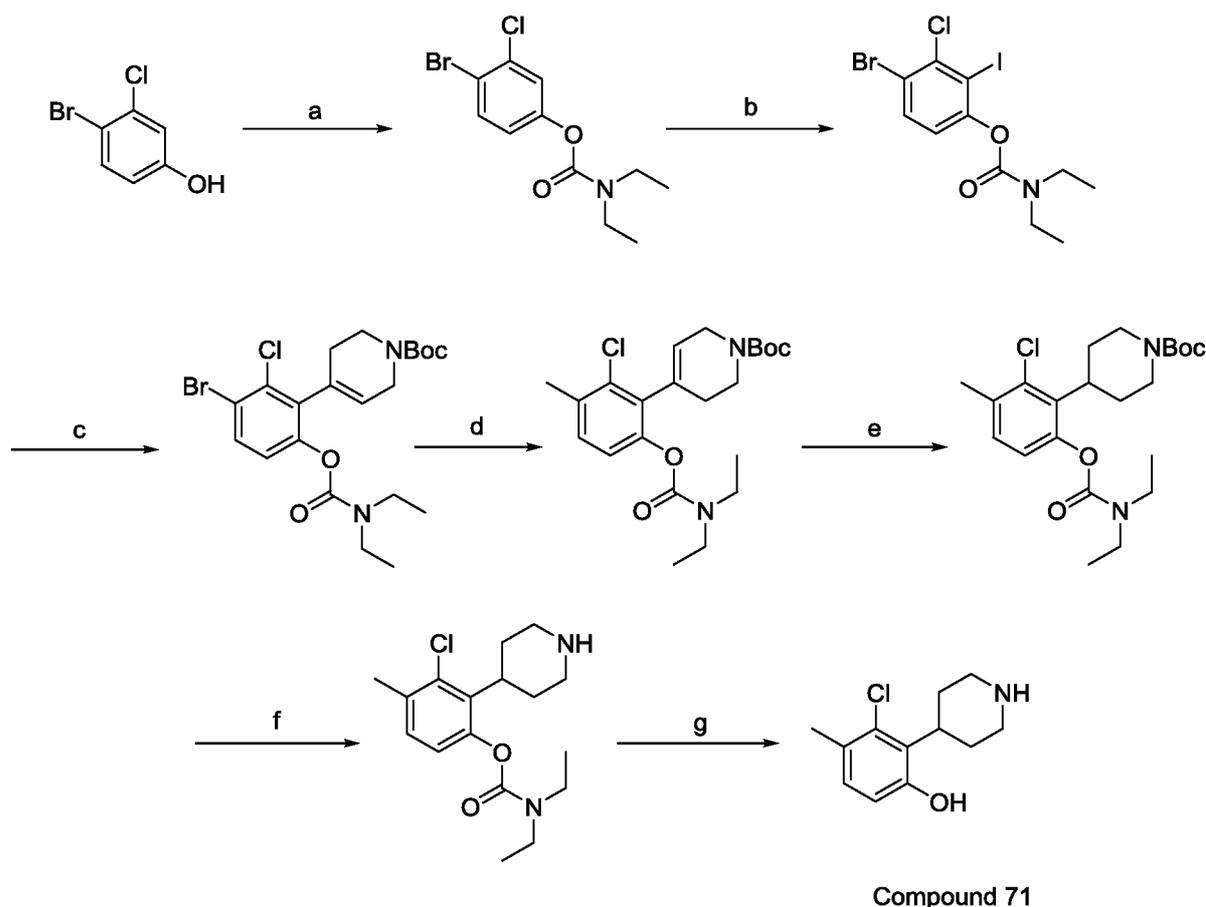
254/210 нм; время удерживания: 5,70 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (60 мг, 48%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

**[0555]** 4-(2,3-Дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (60 мг, 0,208 ммоль) отделили с помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Chiral Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-03, 2,0 см I.D x 25 см L (5 мкм); мобильная фаза А: Hex (0,2% IPA), мобильная фаза В: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В в течение 20 минут; детектор: 254/220 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 11,5 минут; RT<sub>2</sub>: 14,8 минут.

**[0556]** Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 70 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 1) был получен с выходом на 11,5 минут в виде твердого вещества светло-желтого цвета (17,9 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,76 (td, *J* = 12,6, 2,9 Гц, 1H), 2,58-2,37 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 12,7 Гц, 1H), 1,53 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H).

**[0557]** Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 73 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид изомер 2) был получен с выходом на 14,8 минут в виде твердого вещества светло-желтого цвета (17,2 мг, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,77 (td, *J* = 12,7, 2,9 Гц, 1H), 2,58-2,37 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,53 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H).

**Пример 52. Соединение 71 (3-хлор-4-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



**[0558]** Стадия а:

**[0559]** К перемешиваемой смеси 4-бром-3-хлорфенола (19,47 г, 93,85 ммоль) и *N,N*-диэтилкарбамоил хлорида (25,5 г, 0,19 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавили NaOH (7,50 г, 0,19 ммоль) частями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 4-бром-3-хлорфенил *N,N*-диэтилкарбамаат в виде масла желтого цвета (30,0 г, 94%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}BrClNO_2$   $[M + H]^+$ : 306, 308, 310 (2 : 3 : 1), найдено 306, 308, 310 (2 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,69 (dt,  $J = 8,9, 2,0$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,03 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Гц, 1H), 3,48 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,41 (q,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,24 (dt,  $J = 25,7, 7,1$  Гц, 6H).

**[0560]** Стадия б:

**[0561]** К перемешиваемому раствору DIPA (6,60 г, 65,24 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавили *n*-BuLi (26,1 мл, 65,24 ммоль, 2,5 М в гексане) при температуре  $-78^\circ C$  в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре  $65^\circ C$  в инертной атмосфере аргона. К упомянутой смеси добавили 4-бром-3-хлорфенил *N,N*-диэтилкарбамаат (10,00 г, 32,62 ммоль) частями в течение 20 минут при

температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . К упомянутой смеси добавили раствор  $\text{I}_2$  (9,93 г, 39,14 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям в течение 20 минут при температуре  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при температуре  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакцию погасили путем добавления воды (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (2 x 100 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 100 мл), и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (7/1) с получением 4-бром-3-хлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде масла желтого цвета (4,00 г, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClINO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 432, 434, 436 (2 : 3 : 1), найдено 432, 434, 436 (2 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,53 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,40 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,27 (dt,  $J = 27,9, 7,1$  Гц, 6H).

**[0562]** Стадия в:

**[0563]** К перемешиваемому раствору 4-бром-3-хлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата (3,00 г, 6,937 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,21 г, 20,810 ммоль), *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2,36 г, 7,630 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (7 мл) в 1,4-диоксане (30 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,57 г, 0,694 ммоль) частями при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали и перемешивали в течение 12 ч при температуре  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (2 x 100 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 100 мл), и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил 4-[3-бром-2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (2,50 г, 66%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 487, 489, 491 (2 : 3 : 1), найдено 487, 489, 491 (2 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,01 (d,  $J = 15,8$  Гц, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,36 (d,  $J = 7,3$  Гц, 4H), 2,46-2,23 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29-1,15 (m, 6H).

**[0564]** Стадия г:

**[0565]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[3-бром-2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,61 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 мг, 0,06 ммоль) и метилбороновой кислоты (0,11 г, 1,85 ммоль) в 1,4-диоксане добавили Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 г, 1,84 ммоль) частями при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь трижды дегазировали азотом и перемешивали в течение 2 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили путем добавления воды (4 мл) при комнатной температуре. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-НPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 60% В до 89% В в 15 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 8 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-метилфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,11 г, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 423, 425 (3 : 1), найдено 423, 425 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,96 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,41-3,32 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 14,7 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,31-1,13 (m, 6H).

**[0566]** Стадия д:

**[0567]** Дегазированный раствор *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-метилфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,33 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (15 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Смесь отфильтровали, и затем отфильтрованный осадок промыли MeOH (2 x 10 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,16 г, неочищенный): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M-100 + H]<sup>+</sup>: 325, 327 (3 : 1), найдено 325, 327 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,0 Гц, 2H), 3,52-3,33 (m, 4H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 8H).

**[0568]** Стадия е:

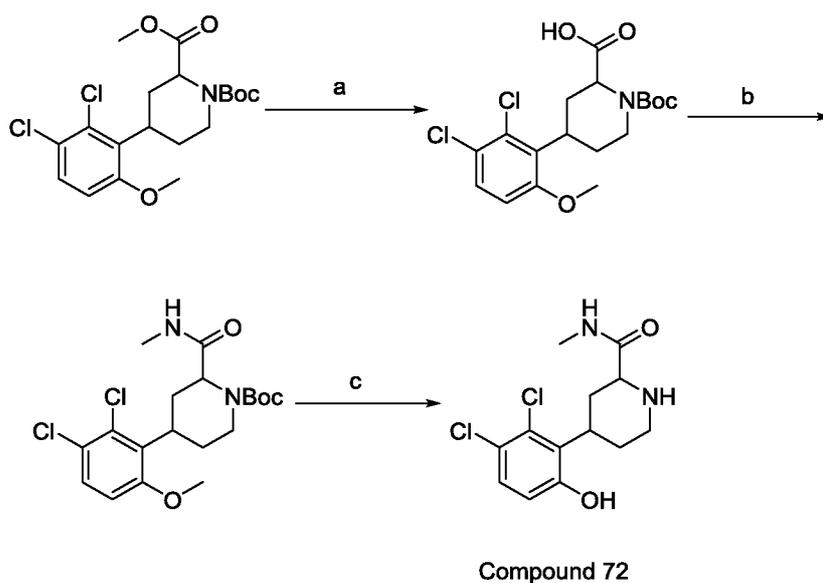
**[0569]** Раствор *tert*-бутил 4-[3-бром-2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,33 ммоль) и TFA (3 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в инертной

атмосфере азота. Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,16 г, неочищенный): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{25}ClN_2O_2$   $[M + H]^+$ : 325, 327(3 : 1), найдено 325, 327 (3 : 1).

[0570] Стадия ж:

[0571] Раствор 3-хлор-4-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенил *N,N*-диэтилкарбамата (0,15 г, 0,460 ммоль) и NaOH (0,40 г, 10,00 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали в течение 2 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь подщелочили до значения pH 8 с помощью водного раствора HCl (1 *N*). Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 58% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,22 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 71 (3-хлор-4-метил-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (6,5 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{16}ClNO_6$   $[M + H]^+$ : 226, 228 (3 : 1), найдено 226, 228 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,00 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 12,7 Гц, 2H), 3,11 (td, *J* = 13,2, 3,2 Гц, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 14,2 Гц, 2H).

**Пример 53. Соединение 72 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-*N*-метилпиперидин-2-карбоксамид)**



[0572] Стадия а:

**[0573]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (Пример 61, стадия с) (1,00 г, 2,391 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили NaOH (0,19 г, 4,781 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакционную смесь подкислили лимонной кислотой до pH = 4. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА (2 x 20 мл). Органические фазы объединили и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и упарили при пониженном давлении. 1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксильная кислота была получена в виде бесцветного масла без дальнейшей очистки (1,00 г, неочищенный): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 404, 406 (3 : 2), найдено 404, 406 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,30 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,46 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

**[0574]** Стадия б:

**[0575]** К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксильной кислоты (90 мг, 0,22 ммоль) и EDC·HCl (96 мг, 0,50 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (25 мг, 0,80 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (76 мг, 0,75 ммоль) частями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 10 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 100Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 70% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 5,83 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(метилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (20 мг, 21%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 417, 419 (3 : 2), найдено 417, 419 (3 : 2).

**[0576]** Стадия в:

**[0577]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(метилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,24 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили

ВВr<sub>3</sub> (2,0 мл, 7,98 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь погасили водой (2 мл) при комнатной температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Преп Column, 100Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 63% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,98 минут.

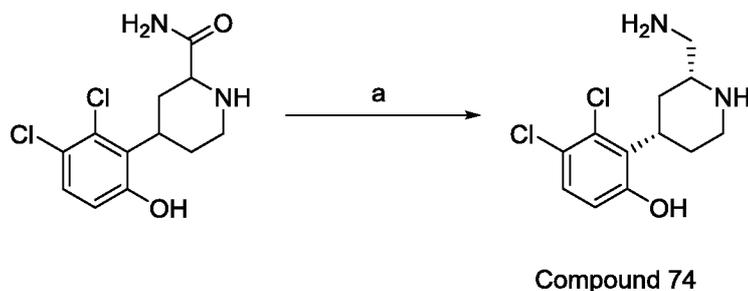
Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 72 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (8 мг, 11%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (q, J = 12,3 Гц, 2H), 1,78 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 13,3 Гц, 1H).

**[0578]** Соединение в Таблице 1D ниже получили аналогичным образом тому, как было описано для Соединения 72, начиная с 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксильной кислоты (Пример 53, стадия а) и соответствующего коммерчески доступного амина.

Таблица 1D

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
75		3,4-дихлор-2-[2-(пиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-ил]фенол	[M + H] <sup>+</sup> : 358, 360 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,19 (dd, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 4,20-3,87 (m, 1H), 3,81-3,44 (m, 5H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,98 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,89-2,71 (m, 5H), 2,54-2,37 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H).

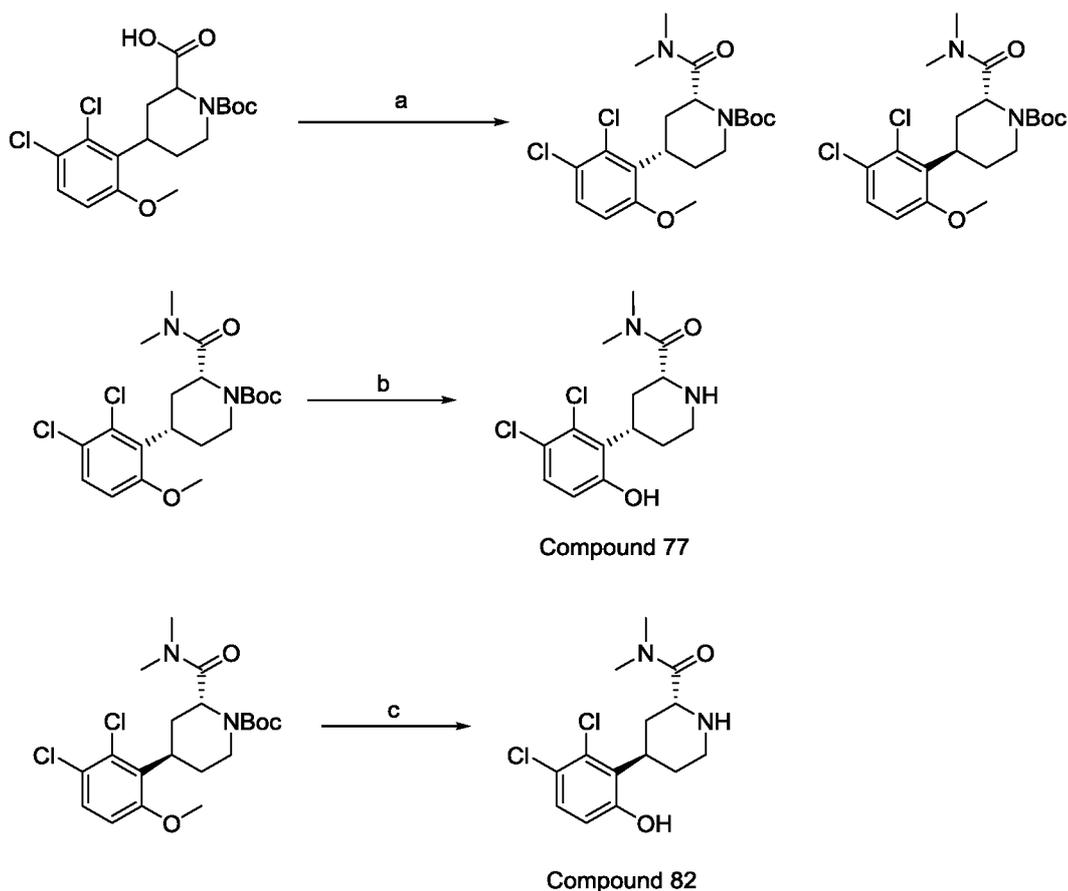
**Пример 54. Соединение 74 ((2R,4S)-рел-2-(аминометил)пиперидин-4-ил]-3,4-дихлорфенол)**



**[0579]** Стадия а:

**[0580]** Раствор 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамида (40 мг, 0,14 ммоль) в  $\text{NH}_3$ -ТГФ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при температуре 50 °С в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакцию погасили с помощью воды при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15 В до 55 В в 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,30 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 74 ((2*R*,4*S*)-рел-2-(аминометил)пиперидин-4-ил]-3,4-дихлорфенола (*cis* изомер)) (14,8 мг, 39%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 1H), 2,96-2,68 (m, 4H), 2,59 (qd,  $J = 12,8, 4,2$  Гц, 1H), 2,32 (q,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 1,67 (dd,  $J = 22,4, 13,3$  Гц, 2H).

**Пример 55.** Соединение 77 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-*N,N*-диметилпиперидин-2-карбоксамида) и Соединение 82 ((2*R*,4*R*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-*N,N*-диметилпиперидин-2-карбоксамида)



[0581] Стадия а:

[0582] К перемешиваемой смеси 1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксильной кислоты (Пример 53, стадия а) (0,28 г, 0,693 ммоль) и EDCI (0,40 г, 2,08 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (0,21 г, 2,08 ммоль) и диметиламин (94 мг, 2,08 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-НPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Преп Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 70% В до 90% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,87 минут, 5,96 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт собрали с выходом на 4,87 минут и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,13 г, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для

$C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$   $[M + H]^+$ : 431, 433 (3 : 2), найдено 431, 433 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30 (d,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,63-4,41 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 3H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 2,8$  Гц, 9H).

**[0583]** Фракции, содержащие желаемый продукт собрали с выходом на 5,96 минут и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата *trans* изомера в виде твердого вещества грязно-белого цвета (58 мг, 19%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$   $[M + H]^+$ : 431, 433 (3 : 2), найдено 431, 433 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,18 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,09 (dd,  $J = 27,7, 13,1$  Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68-3,32 (m, 2H), 3,04 (d,  $J = 25,8$  Гц, 6H), 2,24-1,95 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 10H).

**[0584]** Стадия б:

**[0585]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера (0,13 г, 0,30 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $BBr_3$  (0,15 г, 0,60 ммоль) по каплям при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 80% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 5,07 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 77 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-*N,N*-диметилпиперидин-2-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (48,2 мг, 48%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,88 (dd,  $J = 11,7, 2,8$  Гц, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (td,  $J = 13,0, 2,9$  Гц, 1H), 2,50-2,36 (m, 2H), 1,73 (d,  $J = 13,1$  Гц, 1H), 1,56 (d,  $J = 13,4$  Гц, 1H).

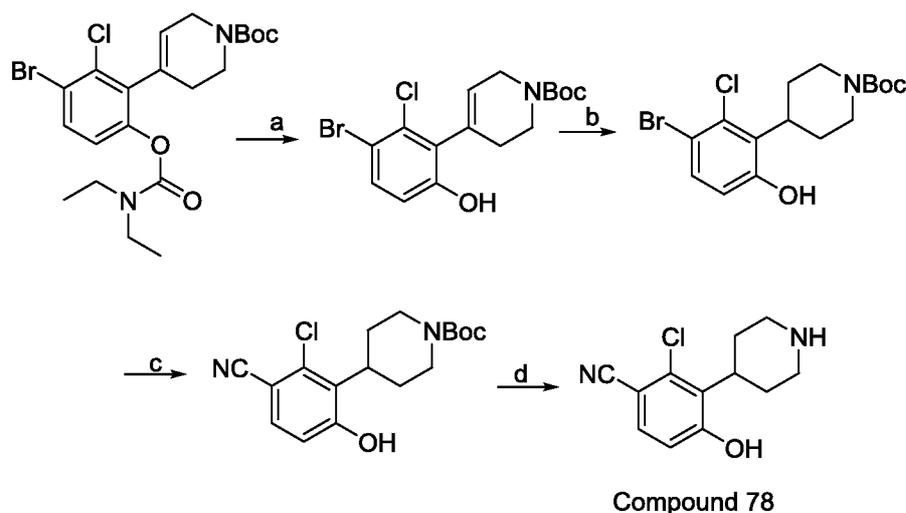
**[0586]** Стадия в:

**[0587]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата *trans* изомера (58 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили  $BBr_3$  (67 мг, 0,27 ммоль) по каплям при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию

погасили с помощью воды при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 80% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 5,07 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 82 ((2*R*,4*R*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-*N,N*-диметилпиперидин-2-карбоксамид (*trans* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (19,3 мг, 43%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,18 (dd, *J* = 6,2, 2,4 Гц, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,53 (td, *J* = 12,3, 3,5 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,55 (qd, *J* = 12,4, 4,6 Гц, 1H), 1,76 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,58 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H).

**Пример 56. Соединение 78 (2-хлор-4-гидрокси-3-(пиперидин-4-ил)бензонитрил)**



**[0588]** Стадия а:

**[0589]** К раствору *tert*-бутил 4-[3-бром-2-хлор-6-[(диэтилкарбамоил)окси]фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,61 ммоль) в EtOH (20 мл) добавили NaOH (0,25 г, 6,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию кипятили в течение 5 ч и затем упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в ЭА (20 мл).

Полученный раствор промыли насыщенным водным раствором лимонной кислоты (10 мл) и соляным раствором (10 мл). Органическую фазу затем высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и упарили с получением *tert*-бутил 4-(3-бром-2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества

светло-коричневого цвета (0,20 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{19}BrClNO_3 [M + H]^+$ : 332, 334 (2 : 3), найдено 332, 334 (2 : 3).

**[0590]** Стадия б:

**[0591]** К раствору *tert*-бутил 4-(3-бром-2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (5 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (10 мг, 0,04 ммоль) в инертной атмосфере азота при комнатной температуре. Суспензию дегазировали при пониженном давлении и трижды продули водородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (1,5 атм). Реакционную смесь отфильтровали через цеолиты и промыли MeOH (2 x 3 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 80% В до 83% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,15 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт объединили и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(3-бром-2-хлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (25 мг, 65%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{21}BrClNO_3 [M + H]^+$ : 390, 392 (2 : 3), найдено 390, 392 (2 : 3). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,33 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 11,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 10,64 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 10,58 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 9,30 (t, *J* = 4,9 Гц, 0H), 8,13 (d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 7,66 (q, *J* = 10,3, 8,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 3H), 7,06 (t, *J* = 12,8 Гц, 2H), 6,75 (qd, *J* = 13,5, 4,2 Гц, 3H), 6,40 (qd, *J* = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 5,99 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 14,2 Гц, 2H), 5,44 (d, *J* = 4,9 Гц, 8H).

**[0592]** Стадия в:

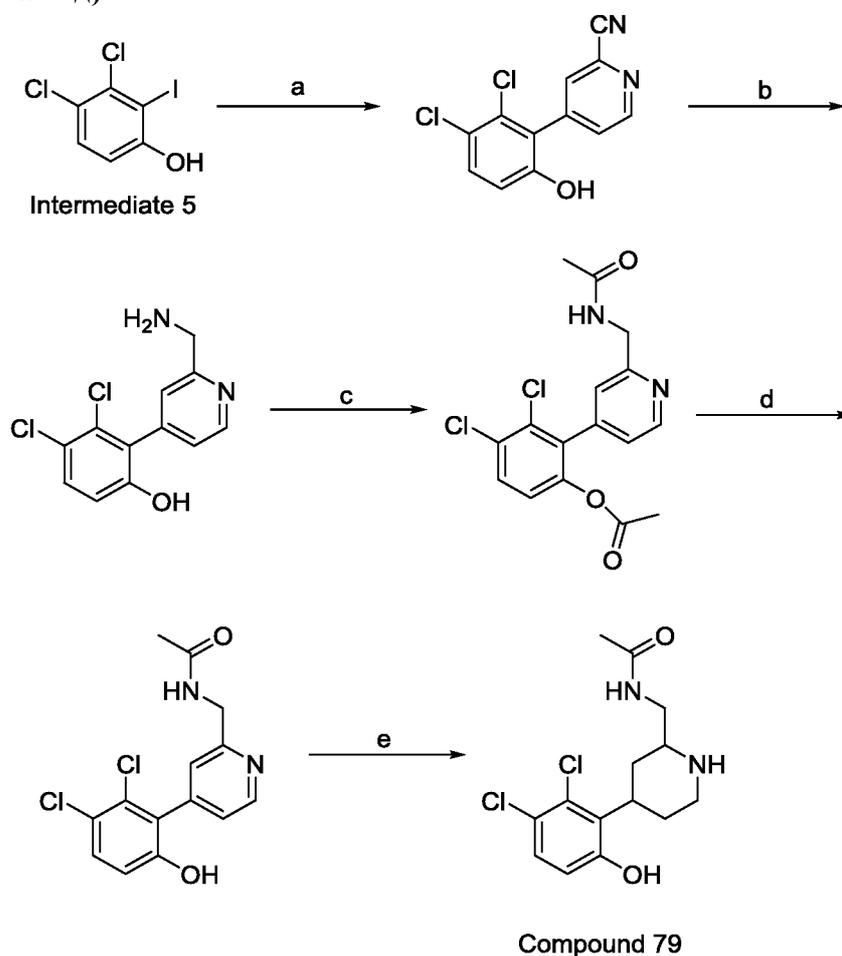
**[0593]** Дегазированный раствор *tert*-бутил 4-(3-бром-2-хлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (59 мг, 0,05 ммоль) и Zn(CN)<sub>2</sub> (7,5 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при температуре 90 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 10 мл), и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) с получением *tert*-бутил 4-(2-хлор-3-циано-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (20 мг, 46%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{21}ClN_2O_3 [M + H]^+$ : 335, 357 (3 : 1), найдено 335, 357 (3 : 1).

[0594] Стадия г:

[0595] Раствор *tert*-бутил 4-(2-хлор-3-циано-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,045 ммоль) в TFA(1 мл) и ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-НPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Преп Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 55% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,30 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 78 (2-хлор-4-гидрокси-3-(пиперидин-4-ил)бензонитрил) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,4 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 237, 239 (3 : 1), найдено 237, 239 (3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,07-2,91 (m, 2H), 2,93-2,70 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H).

**Пример 57. Соединение 79 (N-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид)**



**[0596]** Стадия а:

**[0597]** К раствору Промежуточного соединения 5 (0,50 г, 1,73 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (0,48 г, 2,08 ммоль) в 1,4-диоксане и воде добавили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,55 г, 5,19 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,28 г, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота и охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбонитрила в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,35 г, 61%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 265, 267 (3 : 2), найдено 265, 267 (3 : 2).

**[0598]** Стадия б:

**[0599]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-карбонитрила (0,30 г, 1,13 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили  $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$  (0,8 мл, 8,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 50 °С в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакцию погасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/2) с получением 2-[2-(аминометил)пиридин-4-ил]-3,4-дихлорфенол в виде масла светло-желтого цвета (0,28 г, 92%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 269, 271 (3 : 2), найдено 269, 271 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 5,1, 0,9$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (dd,  $J = 5,1, 1,6$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,34 (s, 2H).

**[0600]** Стадия в:

**[0601]** К перемешиваемому раствору 2-[2-(аминометил)пиридин-4-ил]-3,4-дихлорфенола (0,28 г, 1,04 ммоль) и  $\text{As}_2\text{O}$  (0,11 г, 1,06 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,32 г, 3,18 ммоль) частями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл), и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 3,4-дихлор-2-[2-(ацетамидометил)пиридин-4-ил]фенил ацетата в виде масла

светло-желтого цвета (0,11 г, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_3$   $[M + H]^+$ : 353, 355 (3 : 2), найдено 353, 355 (3 : 2).

**[0602]** Стадия г:

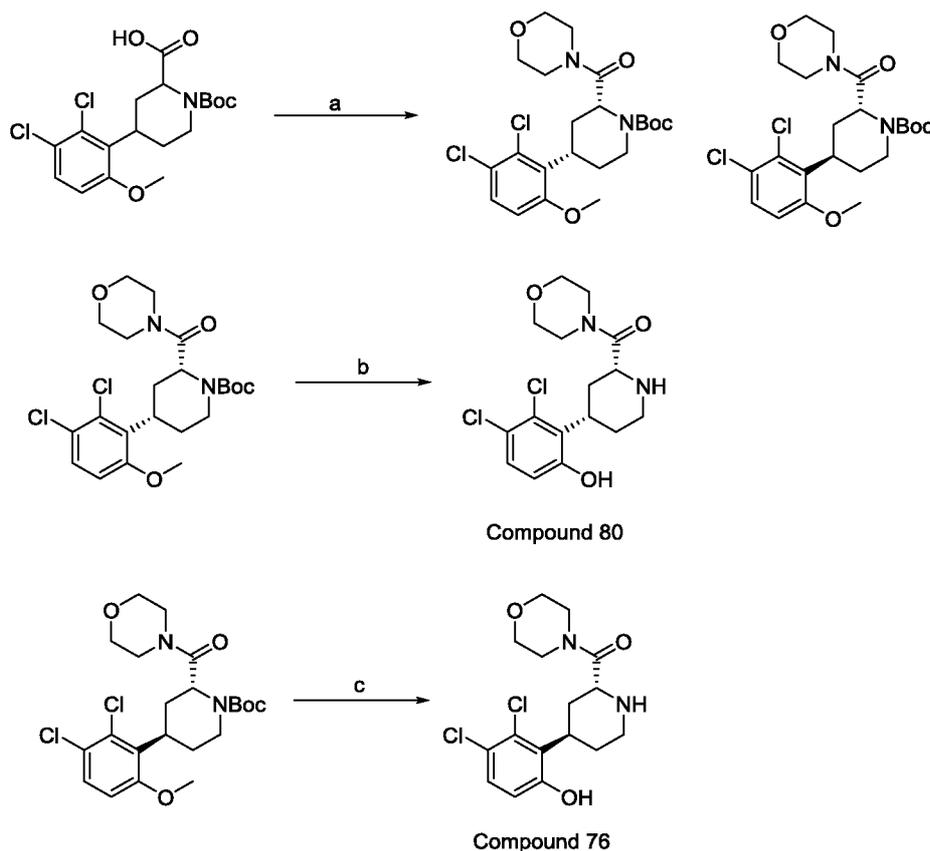
**[0603]** К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-[2-(ацетамидометил)пиридин-4-ил]фенил ацетата (20 мг, 0,06 ммоль) и  $K_2CO_3$  (40 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (1 мл) добавили при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 50% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 5 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-ил]метил]ацетамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета (8 мг, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,56 (dd,  $J = 5,1, 0,9$  Гц, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (dd,  $J = 5,1, 1,6$  Гц, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

**[0604]** Стадия д:

**[0605]** К перемешиваемому раствору *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиридин-2-ил]метил]ацетамида (40 мг, 0,129 ммоль) и водного HCl (5 *N*, 0,5 мл) в MeOH (5 мл) добавили  $PtO_2$  (40 мг, 0,178 ммоль) частями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при температуре 30 °С в атмосфере водорода под давлением 50 атм.. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. После фильтрования, отфильтрованный осадок промыли MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 6 минут; детектор: 254 нм; время удерживания: 4,38 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 79 (*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (35 мг, 86%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2),

найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,17 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,22 (d,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,23 (q,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,61 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 1,54 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H).

**Пример 58. Соединение 80 ((2*R*,4*S*)-рел-3,4-дихлор-2-[2-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]фенол) и Соединение 76 ((2*R*,4*R*)-рел-3,4-дихлор-2-[2-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]фенол)**



**[0606]** Стадия а:

**[0607]** К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксильной кислоты (Пример 53, стадия а) (0,20 г, 0,496 ммоль) и НАТУ (0,37 г, 0,99 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили морфолин (87 мг, 0,99 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,15 г, 1,48 ммоль) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep  $\text{C}_{18}$  OBD Column, 19 x 250 мм, 5 мкм;

мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 28% В до 30% В в течение 6 минут; детектор: 210 нм; время удерживания:  $RT_1$ : 4,53 минут,  $RT_2$ : 5,50 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт собрали с выходом на 4,53 минуты и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера в виде масла желтого цвета (0,11 г, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$   $[M + H]^+$ : 473, 475 (3 : 2), найдено 473, 475 (3 : 2).

**[0608]** Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали с выходом на 5,50 минут упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат *trans* изомер в виде масла желтого цвета (58 мг, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$   $[M + H]^+$ : 473, 475 (3 : 2), найдено 473, 475 (3 : 2).

**[0609]** Стадия б:

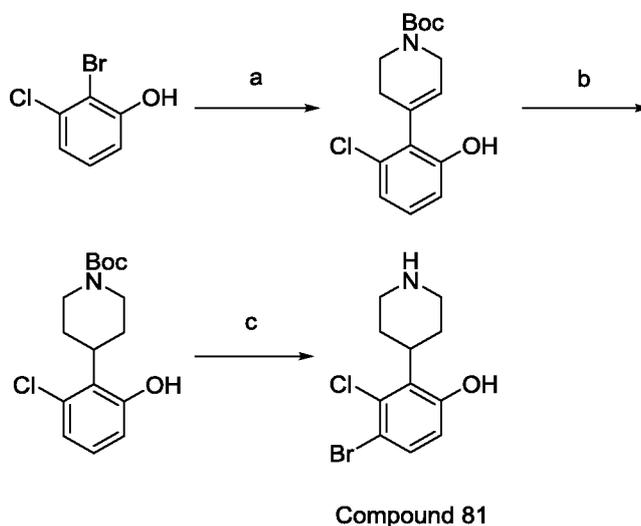
**[0610]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера (0,11 г, 0,233 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $BBr_3$  (0,12 г, 0,47 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В в течение 8 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 6,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 80 ((2*R*,4*S*)-рел-3,4-дихлор-2-[2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-4-ил]фенола (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (22 мг, 22%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$   $[M + H]^+$ : 359, 361 (3 : 2), найдено 359, 361 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,90 (dd,  $J = 11,8, 2,9$  Гц, 1H), 3,69-3,64 (m, 7H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 2H), 1,70 (d,  $J = 13,4$  Гц, 1H), 1,56 (d,  $J = 13,4$  Гц, 1H).

**[0611]** Стадия в:

**[0612]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата *trans* изомера (58 мг, 0,122 ммоль) в

ДХМ (3 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (62 мг, 0,25 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 50% В в течение 8 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 5,80 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 76 ((2*R*,4*R*)-рел-3,4-дихлор-2-[2-(морфолине-4-карбонил)пиперидин-4-ил]фенол (*trans* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,9 мг, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 359, 361 (3 : 2), найдено 359, 361 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,27 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,89 (td,  $J = 12,7, 5,1$  Гц, 2H), 3,78 (t,  $J = 5,4$  Гц, 3H), 3,74-3,59 (m, 4H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,92-2,67 (m, 2H), 2,43 (d,  $J = 14,3$  Гц, 1H), 1,87 (d,  $J = 14,3$  Гц, 1H).

**Пример 59. Соединение 81 (4-бром-3-хлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол)**



[0613] Стадия а:

[0614] К перемешиваемой смеси 2-бром-3-хлорфенола (4,50 г, 21,69 ммоль) и *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (7,50 г, 24,26 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,60 г, 0,73 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6,80 г, 64,16 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при температуре 80 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь

упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в ЭА (80 мл) и воде (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,00 г, 74%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 254, 256 (3 : 1), найдено 254, 256 (3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12 (t,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,97 (dd,  $J = 8,0, 1,1$  Гц, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,2, 1,1$  Гц, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,36-3,98 (m, 2H), 3,94-3,37 (m, 2H), 2,56-2,25 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

**[0615]** Стадия б:

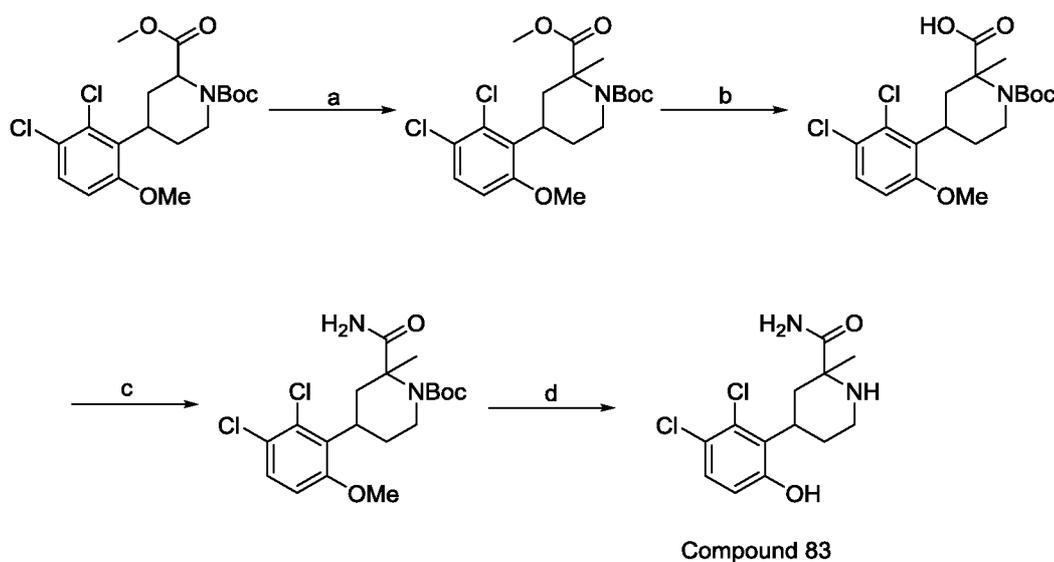
**[0616]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (4,00 г, 12,91 ммоль) в EtOH (200 мл) и AcOH (20 мл) добавили  $\text{PtO}_2$  (0,30 г, 1,32 ммоль). Реакционную смесь трижды дегазировали водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм) при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 70% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,50 г, 37%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 297, 299 (3 : 1), найдено 297, 299 (3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,96 (t,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,68 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,54-2,36 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 11H).

**[0617]** Стадия в:

**[0618]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-хлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили  $\text{Br}_2$  (20 мг, 0,13 ммоль) в течение 10 минут при температуре 0 °С в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0,5 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В в течение 6 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,16 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 81 (4-бром-3-хлор-2-(пиперидин-4-ил)фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,8 мг, 10%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{11}H_{13}BrClNO$  [ $M + H$ ] $^+$ : 290, 292, 294 (2 : 3 : 1), найдено 290, 292, 294 (2 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,90-2,71 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H).

**Пример 60. Соединение 83 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-метилпиперидин-2-карбоксамид)**



[0619] Стадия а:

[0620] К перемешиваемому раствору диизопропиламина (97 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили *n*-BuLi (0,38 мл, 0,96 ммоль, 2,5 М в гексане) при температуре  $-78$  °С в инертной атмосфере аргона. Раствор перемешивали при температуре  $-78$  °С в течение 20 минут. Затем к этому раствору добавили раствор 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (Пример 61, стадия с) (0,20 г, 0,48 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали при температуре  $-78$  °С до температуры  $-65$  °С в течение 40 минут. Затем добавили раствор  $CH_3I$  (0,14 г, 0,96 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре  $-65$  °С в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) при температуре  $-65$  °С и разбавили водой (30 мл). Отделенный водный слой экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 79% ACN в воде (плюс 0,1% TFA) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,15 г, 72%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{20}H_{27}Cl_2NO_5$

$[M + H]^+$ : 432, 434 (3 : 2), найдено 432, 434 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J = 13,9$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,80 (d,  $J = 9,9$  Гц, 6H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,50 (d,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

**[0621]** Стадия б:

**[0622]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (0,14 г, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) добавили NaOH (0,13 г, 3,24 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 90 °С в течение 16 ч. Реакцию подкислили лимонной кислотой до pH 4. Раствор разбавили с помощью ЭА (20 мл) и воды (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 67% ACN в воде (плюс 0,1% TFA) с получением 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-2-карбоксильной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета (60 мг, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{19}H_{25}Cl_2NO_5$   $[M + H]^+$ : 418, 420 (3 : 2), найдено 418, 420 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J = 13,9$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,19-3,99 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

**[0623]** Стадия в:

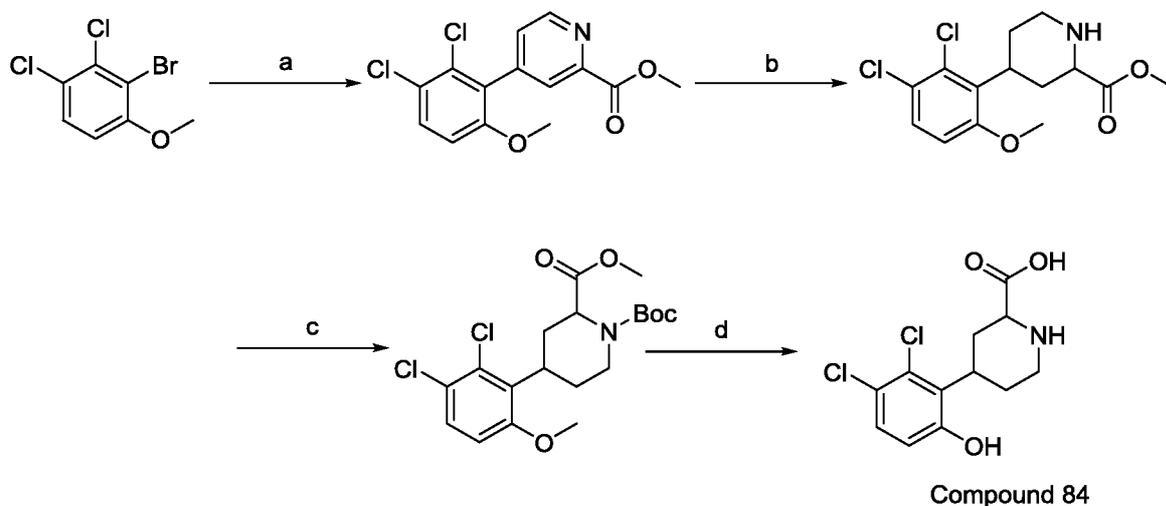
**[0624]** К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-2-карбоксильной кислоты (45 мг, 0,11 ммоль) и НАТУ (61 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили  $Et_3N$  (22 мг, 0,22 ммоль) и  $NH_4Cl$  (58 мг, 1,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и разбавили ЭА (30 мл) и водой (30 мл). Отделившийся водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 60% ACN в воде с 5 ммоль/л  $NH_4HCO_3$  с получением *tert*-бутил 2-карбамоил-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (30 мг, 67%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_4$   $[M + H]^+$ : 417, 419 (3 : 2), найдено 417, 419 (3 : 2).

**[0625]** Стадия г:

**[0626]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 2-карбамоил-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл)

добавили  $\text{VBu}_3$  (0,18 г, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 31% В до 49% В в течение 6 минут; детектор: 210 нм; время удерживания: 5,43 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 83 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-метилпиперидин-2-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (7,8 мг, 27%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,86 (td,  $J = 12,8, 3,1$  Гц, 1H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,46 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 1,31 (s, 3H).

**Пример 61. Соединение 84 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксильная кислота)**



[0627] Стадия а:

[0628] К раствору 2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензола (5 г, 0,02 ммоль, 1 экв.) и метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата (6,2 г, 0,02 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане и воде добавили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6,2 г, 0,06 ммоль, 3 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,2 г, 0,2 экв). После перемешивания в течение 3 ч при температуре  $80^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере азота, полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ в качестве элюента/ $\text{EtOAc}$  (3:1) с получением метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата (1 г, 16,4%) в виде твердого вещества светло-

желтого цвета. LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$ : 312, 314 (3 : 2), найдено 312, 314 (3 : 2).  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

**[0629]** Стадия б:

**[0630]** К раствору  $PtO_2$  (65,5 мг, 0,29 ммоль, 0,3 экв.) и метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) в MeOH добавили HCl (6 M, 1 мл) частями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при температуре 30 °C в атмосфере водорода. Осадок отфильтровали и промыли MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении с получением метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата (200 мг, 52,32%) в виде масла желтого цвета. LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$ : 318, 320 (3 : 2), найдено 318, 320 (3 : 2).  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,47 (dd,  $J = 11,9, 3,0$  Гц, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,76 (td,  $J = 12,4, 2,9$  Гц, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,90 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 1,51 (d,  $J = 13,1$  Гц, 1H).

**[0631]** Стадия в:

**[0632]** К перемешиваемому раствору метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата (100,00 мг, 0,314 ммоль, 1,00 экв.) и  $Et_3N$  (95,41 мг, 0,943 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавили  $Woc_2O$  (102,89 мг, 0,471 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха.

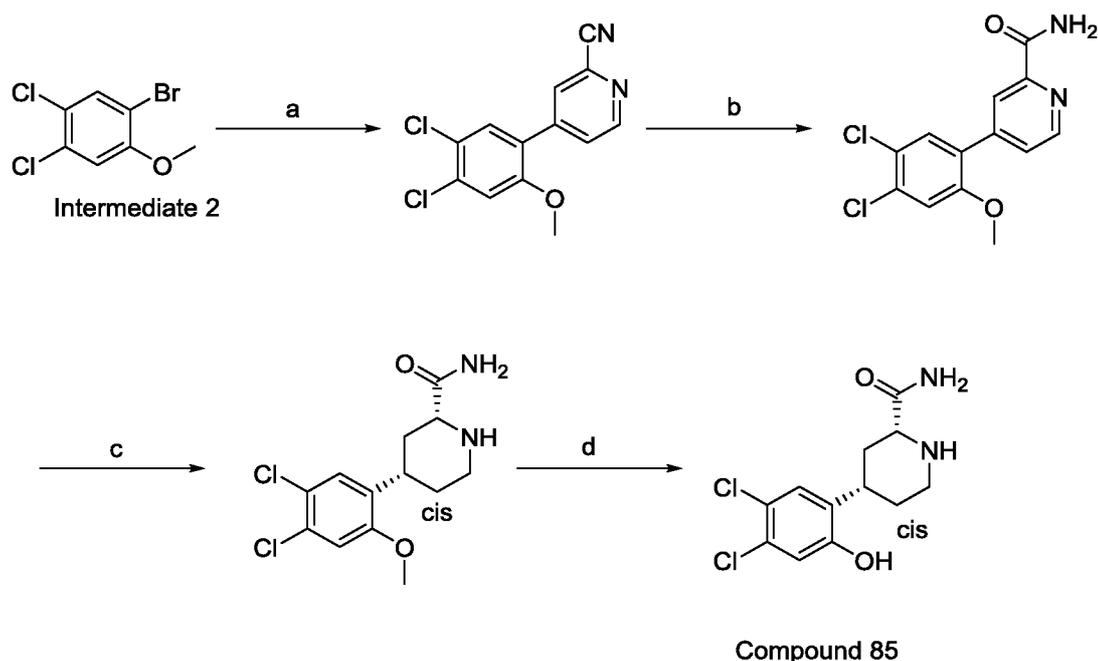
Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ПЭ/ $EtOAc$  5:1) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (100 мг, 68,46%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{19}H_{25}Cl_2NO_5$   $[M + H]^+$ : 418, 420 (3 : 2), найдено 418, 420 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,23 (dd,  $J = 12,0, 5,5$  Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 10H).

**[0633]** Стадия г:

**[0634]** Смесь 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (38 мг, 0,09 ммоль) и  $WV_3$  (0,16 г, 0,64 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили с помощью MeOH при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью

препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Преп-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 50% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,96 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 84 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксильная кислота) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10,6 мг, 40%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 12,9, 3,4 Гц, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 13,2, 3,2 Гц, 1H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,24 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,82 (d, J = 14,2 Гц, 1H).

**Пример 62. Соединение 85 ((2R,4S)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид)**



[0635] Стадия а:

[0636] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 2 (0,15 г, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавили Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 мг, 0,12 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрил (0,16 г, 0,70 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,19 г, 1,76 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию погасили с помощью воды (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 х

30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 10 мл), и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрил в виде твердого вещества желтого цвета (0,16 г, 89%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 279, 281 (3 : 2), найдено 279, 281 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J = 5,2, 1,8$  Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

**[0637]** Стадия б:

**[0638]** К перемешиваемому раствору 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрила (0,16 г, 0,58 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавили  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,5 мл, 30% в воде) по каплям при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (30 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиридин-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (0,15 г, 69%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 297, 299 (3 : 2), найдено 418, 420 (3 : 2).

**[0639]** Стадия в:

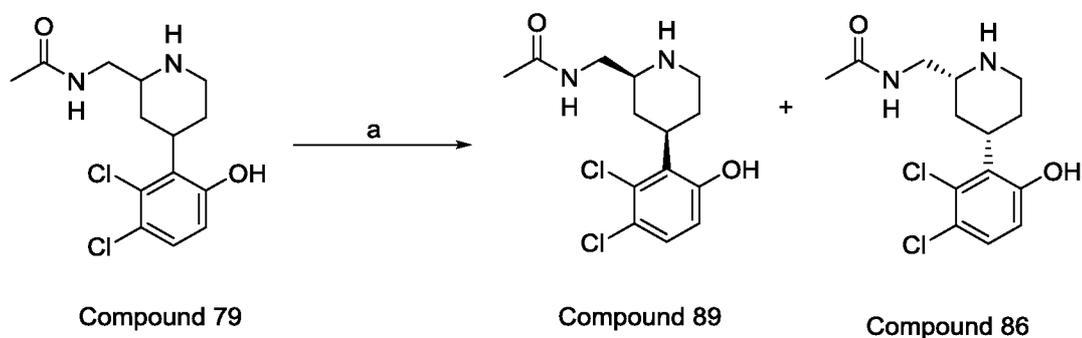
**[0640]** К перемешиваемой смеси 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиридин-2-карбоксамид (0,20 г, 0,67 ммоль) в MeOH (13 мл) добавили водный раствор HCl (6 N, 1,3 мл) и  $\text{PtO}_2$  (20 мг, 0,09 ммоль) частями при комнатной температуре. Полученную смесь трижды дегазировали водородом и перемешивали в течение 6 ч при температуре 30 °C в атмосфере водорода (1,5 атм). После фильтрования, отфильтрованный осадок промыли ЭА (3 x 10 мл). Фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (*cis* изомер) в виде твердого вещества желтого цвета (0,15 г, 59%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (d,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 3,36-3,11 (m, 2H), 2,36 (d,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 2,07-1,80 (m, 3H).

**[0641]** Стадия г:

**[0642]** Раствор 4-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (0,15 г, 0,49 ммоль) и  $\text{VBr}_3$  (1,24 г, 4,95 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию погасили путем добавления воды

(5 мл) при комнатной температуре. Значение pH реакционной смеси довели до 9 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 22% В до 27% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,05 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 85 ((2*R*,4*S*)-рел-4-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (47 мг, 22%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,00 (dd,  $J = 12,5, 3,1$  Гц, 1H), 3,54 (d,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 3,30 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 3,21 (td,  $J = 12,8, 3,3$  Гц, 1H), 2,41 (d,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 3H).

**Пример 63.** Соединение 86 (*N*-[[*(2R,4S)*-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид изомер 1) и Соединение 89 (*N*-[[*(2R,4S)*-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид изомер 2)



**[0643]** Стадия а:

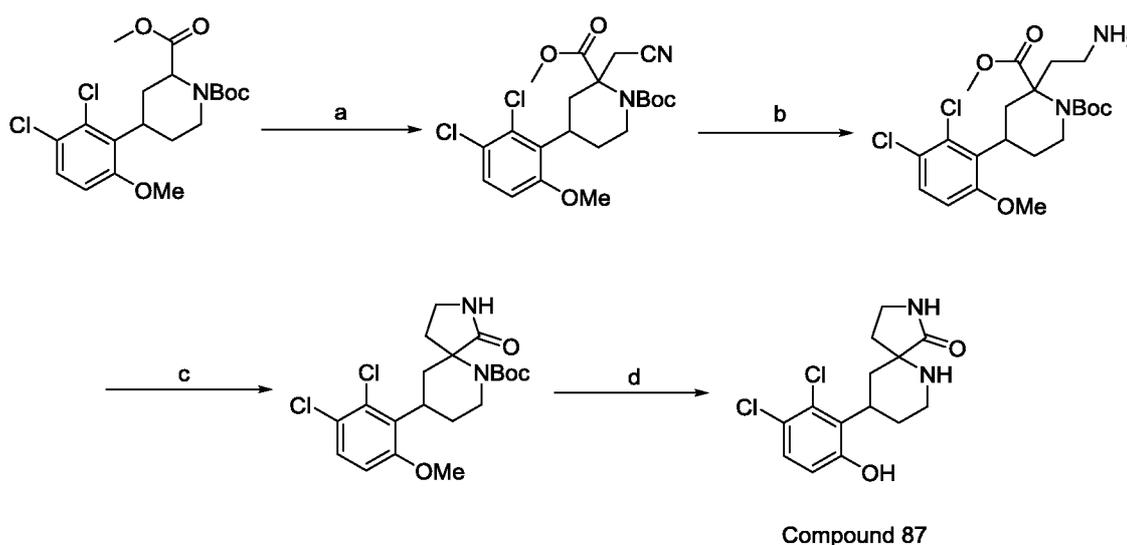
**[0644]** *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид (Соединение 79, Пример 57) (28 мг, 0,088 ммоль) отделили с помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Chiral Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза А: Hex (0,1% IPA), мобильная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 13 минут; детектор: 254/220 нм; время удерживания:  $\text{RT}_1$ : 7,478 минут,  $\text{RT}_2$ : 10,103 минут.

**[0645]** Быстрее элюируемый энантиомер Соединения 89 (*N*-[[*(2R,4S)*-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид изомер 2) был получен в виде

твердого вещества грязно-белого цвета (5,6 мг, 20%) с выходом на 7,478 минут: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,15 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,21 (d,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 2,77 (dd,  $J = 12,1, 2,8$  Гц, 3H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,22 (q,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,65-1,47 (m, 2H).

**[0646]** Медленнее элюируемый энантиомер Соединения 86 (*N*-[[*(2R,4S)*-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]ацетамид изомер 1) был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета (7,2 мг, 26%) с выходом на 10,103 минут: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,15 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,20 (d,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 2,74 (dd,  $J = 14,2, 11,5$  Гц, 2H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,21 (q,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,56 (dd,  $J = 23,1, 13,0$  Гц, 2H).

**Пример 64. Соединение 87 (9-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2,6-диазаспиро[4,5]декан-1-он)**



**[0647]** Стадия а:

**[0648]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (Пример 61, стадия с) (0,28 г, 0,67 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили LiHMDS (0,8 мл, 0,80 ммоль, 1 М в ТГФ) при температуре  $-78$  °С в инертной атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при температуре  $-78$  °С в течение 0,5 ч. Затем добавили раствор 2-бромацетонитрила (0,12 г, 1,00 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при температуре  $-78$  °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали

с помощью ЭА (3 x 20 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 75% В до 95% В в течение 6 минут; 210 нм; время удерживания: 4,98 минут, с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 2-(цианометил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,10 г, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 479, 481 (3 : 2), найдено 479, 481 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 3H), 3,01 (t, J = 14,0 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

**[0649]** Стадия б:

**[0650]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 2-(цианометил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (0,10 г, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) и HOAc (2 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (50 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре.

Реакцию трижды дегазировали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода (1,5 атм). Реакцию отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 1-*tert*-бутил 2-метил 2-(2-аминоэтил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде полужидкого вещества грязно-белого цвета (0,10 г, 99%). LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 461, 463 (3 : 2), найдено 461, 463 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,76-3,3,70 (m, 5H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,0-1,95 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

**[0651]** Стадия в:

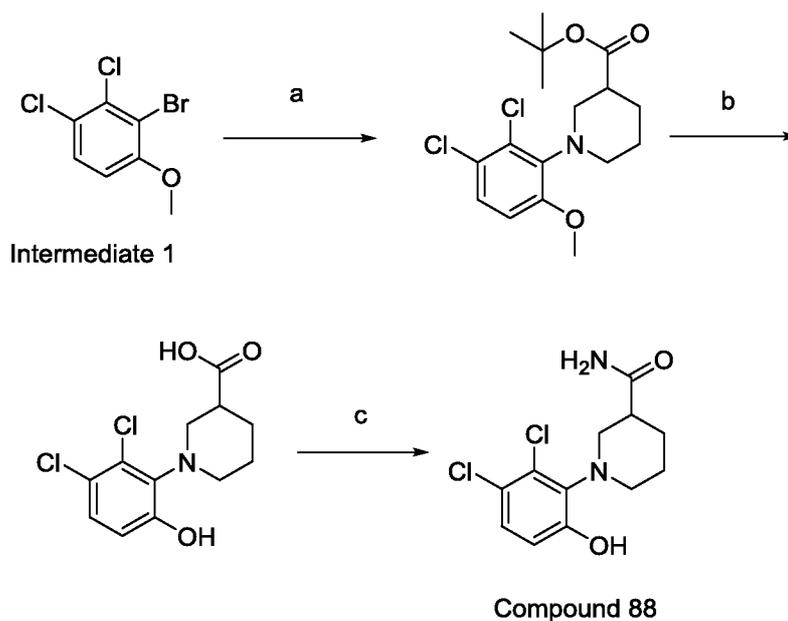
**[0652]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил 2-(2-аминоэтил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (80 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили TEA (0,18 г, 1,74 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 110 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор упарили при пониженном давлении и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ЭА с получением *tert*-бутил 9-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6-диазаспиро[4,5]декане-6-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (30 мг, 40%);

LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_4$   $[M + H]^+$  429, 431 (3 : 2), найдено 429, 431 (3 : 2).

[0653] Стадия г:

[0654] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 9-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6-дiazаспиро[4,5]декане-6-карбоксилата (30 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $BBr_3$  (0,11 г, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 21% В до 30% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,91 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 87 (9-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2,6-дiazаспиро[4,5]декан-1-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (4 мг, 13%); LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$  315, 317 (3 : 2), найдено 315, 317 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,27 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,58-3,41 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H).

**Пример 65. Соединение 88 (1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид)**



[0655] Стадия а:

**[0656]** К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 1 (0,30 г, 1,17 ммоль) и *tert*-бутил пиперидин-3-карбоксилата (0,26 г, 1,41 ммоль) в 1, 4-диоксане (4 мл) добавили Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0,11 г, 0,12 ммоль) и XantPhos (0,14 г, 0,23 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,15 г, 3,52 ммоль) частями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 90 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (10/1) с получением *tert*-бутил 1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + ч -56]<sup>+</sup>: 304, 306 (3 : 2), найдено 304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31-3,06 (m, 3H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

**[0657]** Стадия б:

**[0658]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксилата (0,20 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (1,33 г, 5,31 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40 °С. Реакцию погасили водой (1 мл) при температуре 0 °С.

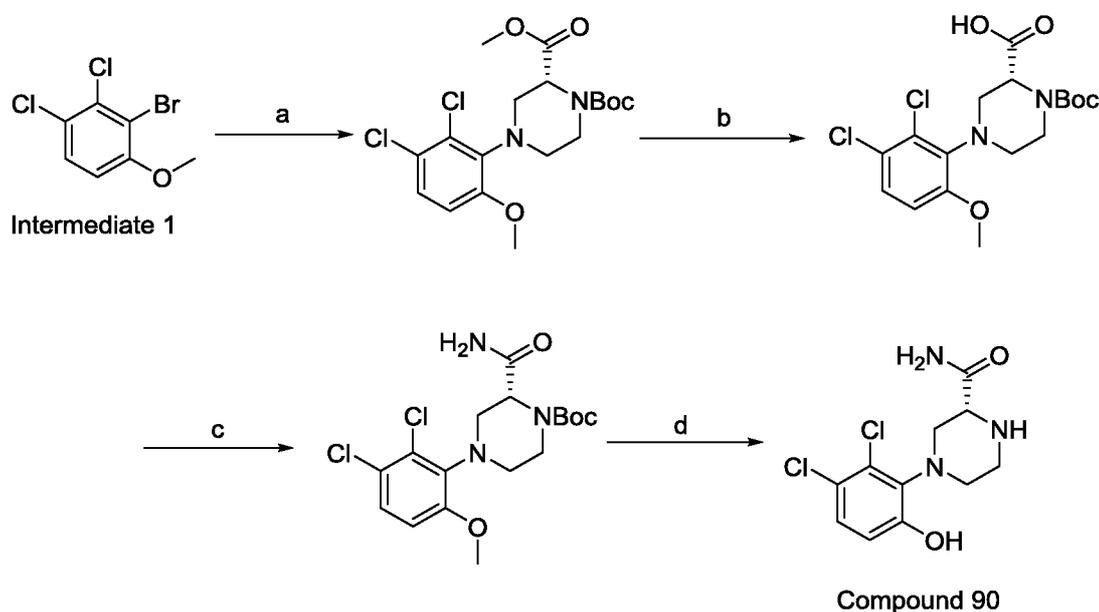
Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 20% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксильной кислоты в виде масла светло-желтого цвета (80 мг, 50%); LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2):

**[0659]** Стадия в:

**[0660]** К перемешиваемому раствору 1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксильной кислоты (80 мг, 0,28 ммоль) и CDI (47 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили NH<sub>4</sub>Cl (30 мг, 0,56 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/минут; градиент: от 55% В до 56% В в течение 6 минут; детектор: UV

254/220 нм; время удерживания: 5,30 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 88 (1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (32 мг, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц, ДМСО- $d_6$  +  $D_2O$ )  $\delta$  7,21 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,26-2,98 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 1,83-1,48 (m, 4H).

**Пример 66. Соединение 90 ((2R)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-карбоксамид)**



[0661] Стадия а:

[0662] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 1 (0,40 г, 1,56 ммоль) и 1-*tert*-бутил 2-метил (2R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (0,46 г, 1,88 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавили  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (0,14 г, 0,16 ммоль), XantPhos (0,18 г, 0,31 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (1,53 г, 4,69 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь трижды дегазировали аргоном и перемешивали в течение 16 ч при температуре 90 °C в инертной атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил (2R)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,15 г, 18%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$   $[M + H]^+$ : 419, 421 (3 : 2), найдено 419,

421 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,70 (d,  $J = 51,1$  Гц, 1H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d,  $J = 7,8$  Гц, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,52-3,16 (m, 3H), 2,93-2,73 (m, 1H), 1,49 (d,  $J = 12,8$  Гц, 9H).

**[0663]** Стадия б:

**[0664]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил (2*R*)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (0,15 г, 0,36 ммоль) в MeOH (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавили NaOH (0,14 г, 3,58 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь подкислили до pH 4 насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением (2*R*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-2-карбоксильной кислоты в виде масла желтого цвета (0,15 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 405, 407 (3 : 2), найдено 405, 407 (3 : 2):

**[0665]** Стадия в:

**[0666]** К перемешиваемому раствору (2*R*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-2-карбоксильной кислоты (0,15 г, 0,37 ммоль) и HATU (0,28 г, 0,74 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (5/1) с получением *tert*-бутил (2*R*)-2-карбамоил-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, 53% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 404, 406 (3 : 2), найдено 404, 406 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 6,70 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,75 (d,  $J = 53,4$  Гц, 1H), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,34-3,17 (m, 1H), 3,00-2,75 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 5,1$  Гц, 9H).

**[0667]** Стадия г:

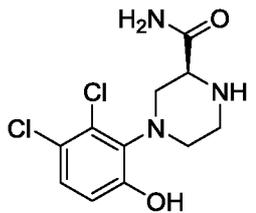
**[0668]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*R*)-2-карбамоил-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{VBr}_3$

(0,50 г, 2,00 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при 40 °С. Реакцию погасили водой (1 мл) при температуре 0 °С.

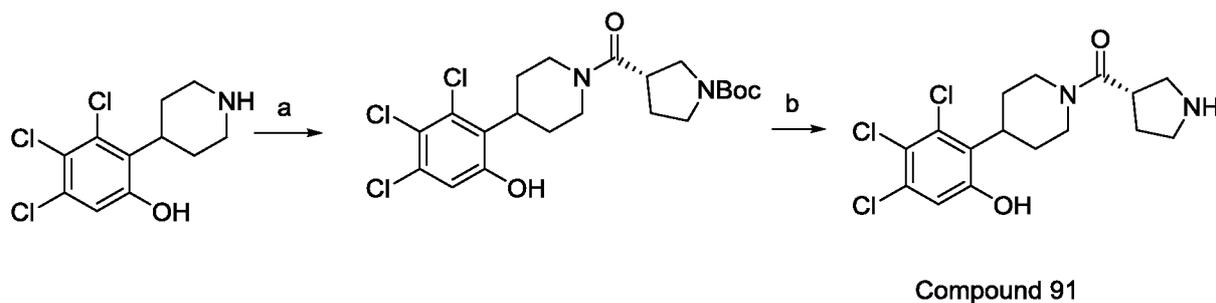
Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 30% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,12 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении, получив Соединение 90 ((2*R*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (15 мг, 18%); LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,14 (m, 1H), 6,91-6,66 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3,64 (t, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,57-3,35 (m, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H).

**[0669]** Соединение в Таблице 1Е ниже получили аналогичным образом тому, как было описано для Соединения 90, начиная с Промежуточного соединения 1 и коммерчески доступного 1-*tert*-бутил 2-метил (2*S*)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата.

Таблица 1Е

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
92		(2 <i>S</i> )-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-карбоксамид	[M + H] <sup>+</sup> : 290, 292 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,32-7,09 (m, 1H), 6,90-6,72 (m, 1H), 4,30-4,03 (m, 1H), 3,76 (t, <i>J</i> = 12,1 Гц, 1H), 3,63 (t, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 3,57-3,35 (m, 3H), 3,18-3,04 (m, 1H).

**Пример 67. Соединение 91 (3,4,5-трихлор-2-[1-[(3*S*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]фенол)**



**[0670]** Стадия а:

**[0671]** К перемешиваемому раствору (*S*)-1-[(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоксылной кислоты (46 мг, 0,21 ммоль) и EDCI (55 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 3,4,5-трихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенола (Пример 31, свободное основание Соединения 44) (40 мг, 0,14 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (29 мг, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию разбавили с помощью ЭА (20 мл) и воды (20 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил (3*S*)-3-(4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (40 мг, неочищенный), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 477, 479, 481 (3 : 3 : 1), найдено 477, 479, 481 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,71-3,47 (m, 4H), 3,47-3,28 (m, 2H), 3,28-3,08 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,51-2,32 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,49 (s, 9H);

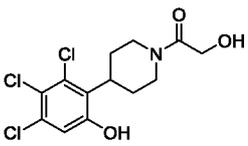
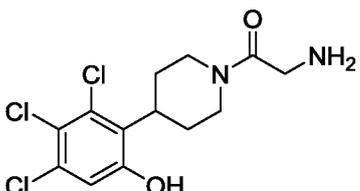
**[0672]** Стадия б:

**[0673]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (3*S*)-3-[4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-карбонил]пирролидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 90% В в течение 5,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 3,92 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 91 (3,4,5-трихлор-2-[1-[(3*S*)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (18,7 мг, 35% по итогу двух стадий); LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), найдено 377, 379, 381 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,89 (s, 1H), 4,67 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 4,20 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,86-3,51 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,27-2,91 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,59-2,32 (m, 2H), 2,23-1,89 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 2H).

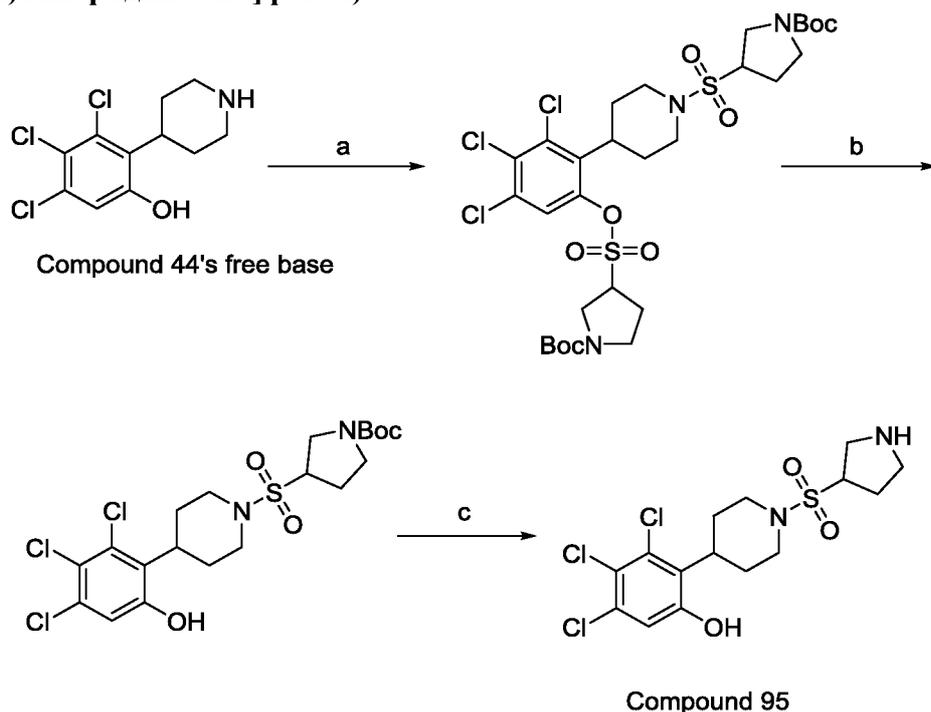
**[0674]** Соединения в Таблице 1F ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 91, начиная со свободного основания Соединения 44

(Пример 31) и соответствующих карбоновых кислот, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1F

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
93		2-гидрокси-1-[4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]этан-1-он	[M + H] <sup>+</sup> : 338, 340, 342 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,92 (s, 1H), 4,65 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,69-3,49 (m, 1H), 3,14 (t, J = 13,1 Гц, 1H), 2,77 (t, J = 13,2 Гц, 1H), 2,60-2,33 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H).
98		2-амино-1-[4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]этан-1-он	[M + H] <sup>+</sup> : 337, 339, 341 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,94 (s, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 2H), 1,66 (t, J = 13,2 Гц, 2H).

Пример 68. Соединение 95 (3,4,5-трихлор-2-[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]фенол)



**[0675]** Стадия а:

**[0676]** К перемешиваемому раствору 3,4,5-трихлор-2-(пиперидин-4-ил)фенола (Пример 31, свободное основание Соединения 44) (0,11 г, 0,39 ммоль) и *tert*-бутил 3-(хлорсульфонил)пирролидин-1-карбоксилата (0,13 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (79 мг, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (2/1) с получением *tert*-бутил 3-([2-[1-([1-((*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]сульфонил)пиперидин-4-ил]-3,4,5-трихлорфеноксисульфони)л)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,10 г, 34%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 746, 748, 750 (3 : 3 : 1), найдено 746, 748, 750 (3 : 3 : 1):

**[0677]** Стадия б:

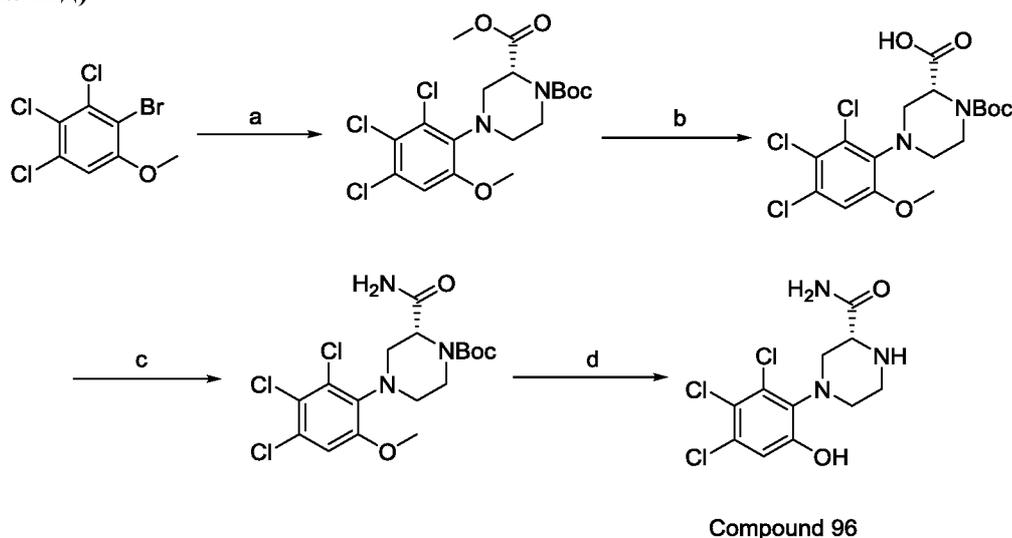
**[0678]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-([2-[1-([1-((*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]сульфонил)пиперидин-4-ил]-3,4,5-трихлорфеноксисульфони)л)пирролидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 3-[[4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]сульфонил]пирролидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (90 мг, неочищенный), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 457, 459, 461 (3 : 3 : 1), найдено 457, 459, 461 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (s, 1H), 4,06-.80 (m, 2H), 3,71-.56 (m, 4H), 3,54-3,32 (m, 2H), 3,07-.83 (m, 2H), 2,65-.14 (m, 4H), 1,70-.54 (m, 2H), 1,47 (d, J = 2,9 Гц, 9H).

**[0679]** Стадия в:

**[0680]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[[4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]сульфонил]пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 70% В в течение 5,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,30 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 95 (3,4,5-трихлор-2-[1-(пирролидин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (30 мг, 55% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 413, 415, 417 (3 : 3 : 1), найдено 413, 415, 417 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,92 (s, 1H), 4,00-.86 (m, 2H), 3,86-.74 (m, 1H), 3,58-.44 (m, 1H), 3,26-.19 (m, 2H), 3,11-.86 (m, 4H), 2,65-.51 (m, 2H), 2,27-.10 (m, 2H), 1,62 (d, J = 13,4 Гц, 2H).

**Пример 69. Соединение 96 ((2R)-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-карбоксамид)**



**[0681]** Стадия а:

**[0682]** К перемешиваемому раствору 2-бром-3,4,5-трихлор-1-метоксибензола (Пример 31, стадия с) (0,55 г, 1,89 ммоль) и 1-*tert*-бутил 2-метил (2R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (0,56 г, 2,27 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавили Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0,20 г, 0,19 ммоль), XantPhos (0,22 г, 0,38 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,85 г, 5,68 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 90 °С в инертной атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили с помощью ЭА (30 мл) и воды (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат

упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением 1-*tert*-бутил 2-метил (2*R*)-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде масла желтого цвета (0,30 г, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{18}H_{23}Cl_3N_2O_5$   $[M + H]^+$ : 453, 455, 457 (3 : 3 : 1), найдено 453, 455, 457 (3 : 3 : 1);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,89 (s, 1H), 4,70 (d,  $J = 51,4$  Гц, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (d,  $J = 7,8$  Гц, 3H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,51-3,32 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,91-2,68 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 12,5$  Гц, 9H).

**[0683]** Стадия б:

**[0684]** К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 2-метил (2*R*)-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (0,30 г, 0,66 ммоль) в MeOH (3 мл) и  $H_2O$  (0,5 мл) добавили NaOH (0,26 г, 6,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь подкислили до pH=3 насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением (2*R*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-2-карбоксильной кислоты в виде масла желтого цвета (0,15 г, неочищенный), которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{21}Cl_3N_2O_5$   $[M + H]^+$ : 439, 441, 443 (3 : 3 : 1), найдено 439, 441, 443 (3 : 3 : 1):

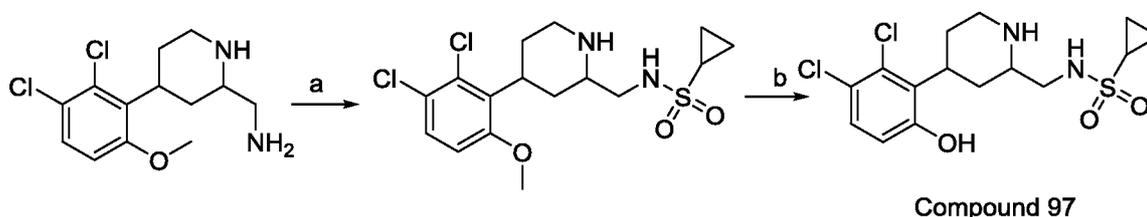
**[0685]** Стадия в:

**[0686]** К перемешиваемому раствору (2*R*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-2-карбоксильной кислоты (0,15 г, 0,34 ммоль) и HATU (0,26 г, 0,68 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили  $NH_4Cl$  (37 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил (2*R*)-2-карбамоил-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,10 г, 34% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{22}Cl_3N_3O_4$   $[M + H]^+$ : 438, 440, 442 (3 : 3 : 1), найдено 438, 440, 442 (3 : 3 : 1):

[0687] Стадия г:

[0688] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*R*)-2-карбамоил-4-(2,3,4-трихлор-6-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,23 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,57 г, 2,28 ммоль при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (2 мл) при температуре 0 °С. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 28% В в течение 10 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,21 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 96 ((2*R*)-4-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-карбоксаимид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (7,2 мг, 7%); LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 324, 326, 328 (3 : 3 : 1), найдено 324, 326, 328 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,00 (s, 1H), 4,31-4,08 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H).

**Пример 70. Соединение 97 (*N*-(2*R*,4*S*)-рел-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]циклопропансульфонамид)**



[0689] Стадия а:

[0690] К перемешиваемому раствору 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина *cis* изомера (Пример 72, стадия b, свободное основание соединения) (0,20 г, 0,69 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,56 г, 3,46 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили раствор циклопропансульфонил хлорида (49 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям при температуре 0 °С. Раствор перемешивали при температуре 0 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АСН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]циклопропансульфонамид *cis* изомер в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,12 г, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 393, 395 (3 : 2), найдено 393, 395 (3 : 2).

[0691] Стадия б:

[0692] К перемешиваемому раствору *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]циклопропансульфонамида *cis* изомера (0,10 г, 0,25 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (0,32 г, 1,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили с помощью MeOH (3 мл). Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 28% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,90 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 97 (*N*-(2*R*,4*S*)-рел-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]циклопропансульфонамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (16 мг, 15%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 379, 381 (3 : 2), найдено 379, 381 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,16-0,98 (m, 5H).

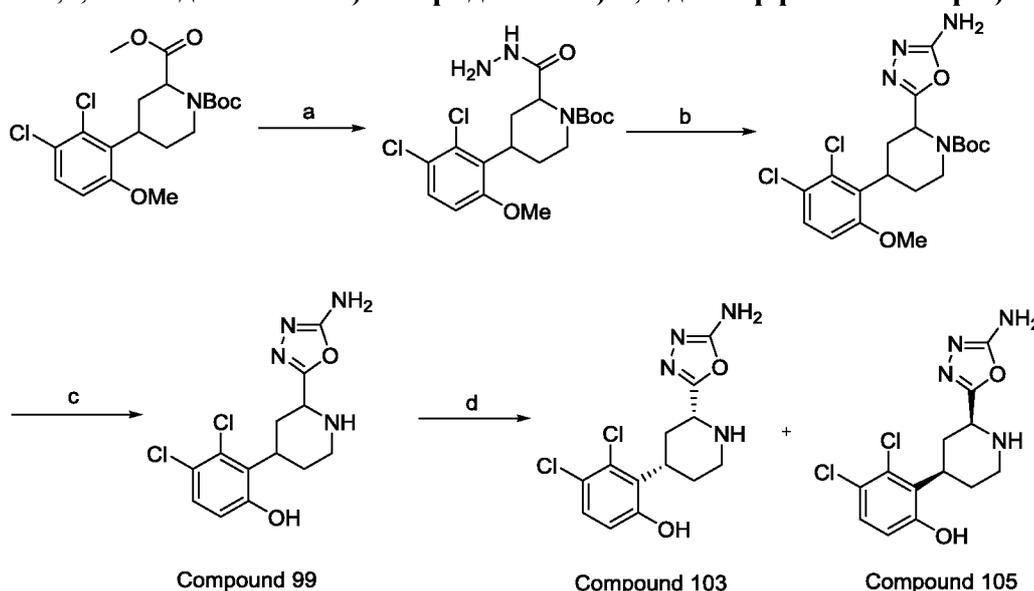
[0693] Соединения в Таблице 1G ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 97, исходя из 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина *cis* изомера (Пример 72, стадия b, свободное основание соединения) и соответствующих сульфонил хлоридов, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1G

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(\text{M} + \text{H})^+$ & $^1\text{H}$ MNR
6		<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-рел-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]пиридин-3-сульфонамид	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 416, 418 (3 : 2); $^1\text{H}$ ЯМР (400 мГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9,05 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,83 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,1, 4,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,86-3,65 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,89-2,74 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 2H).

94		<p><math>[M + H]^+</math>: 415, 417 (3 : 2); <math>^1H</math> ЯМР (400 мГц, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> 7,95-7,89 (m, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,25 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 6,75 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 3H), 2,89-2,74 (m, 1H), 2,59 (q, <math>J = 12,6</math> Гц, 1H), 1,80 (t, <math>J = 14,6</math> Гц, 2H).</p>
----	--	--

**Пример 71.** Соединение 99 ((2-(2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол), Соединение 103 (2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол изомер 1), и Соединение 105 (2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол изомер 2)



[0694] Стадия а:

[0695] Смесь 1-*tert*-бутил 2-метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (Пример 61, стадия с) (0,15 г, 0,36 ммоль) и  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (0,36 г, 7,19 ммоль) в MeOH (4 мл) перемешивали в течение 4 ч при температуре 75 °С в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили с помощью ЭА (30 мл) и воды (30 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 70% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,11 г, 73%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_4$   $[M + H]^+$ : 418, 420 (3 : 2), найдено 418, 420 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,16 (dd,  $J = 12,5, 5,5$  Гц, 1H),

3,93-3,84 (m, 4H), 3,76-3,55 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

**[0696]** Стадия б:

**[0697]** Раствор *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,26 ммоль) и BrCN (56 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 мл) при комнатной температуре. Осадок отфильтровали и промыли MeOH (3 x 8 мл) и высушили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (90 мг, 77%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 443, 445 (3 : 2), найдено 443, 445 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,09-4,95 (m, 2H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,64 (m, 4H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

**[0698]** Стадия в:

**[0699]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили BBr<sub>3</sub> (0,25 г, 1,00 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 7% В до 30% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,82 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 99 ((2*R*,4*S*)-рел-2-(2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (56,9 мг, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 329, 331 (3 : 2), найдено 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 12,6, 3,2 Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,90 (d, J = 14,4 Гц, 1H).

**[0700]** Стадия г:

**[0701]** 2-(2-(5-Амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол (56,9 мг, 0,17 ммоль) выделили с помощью хиральной препаративной жидкостной

хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IE, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Hex (плюс 0,2% ТФА), мобильная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/минут; градиент: от 10% В до 10% В в течение 23 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 15,49 минут; RT<sub>2</sub>: 18,69 минут; объем впрыска: 0,5 мл; количество проходов: 8

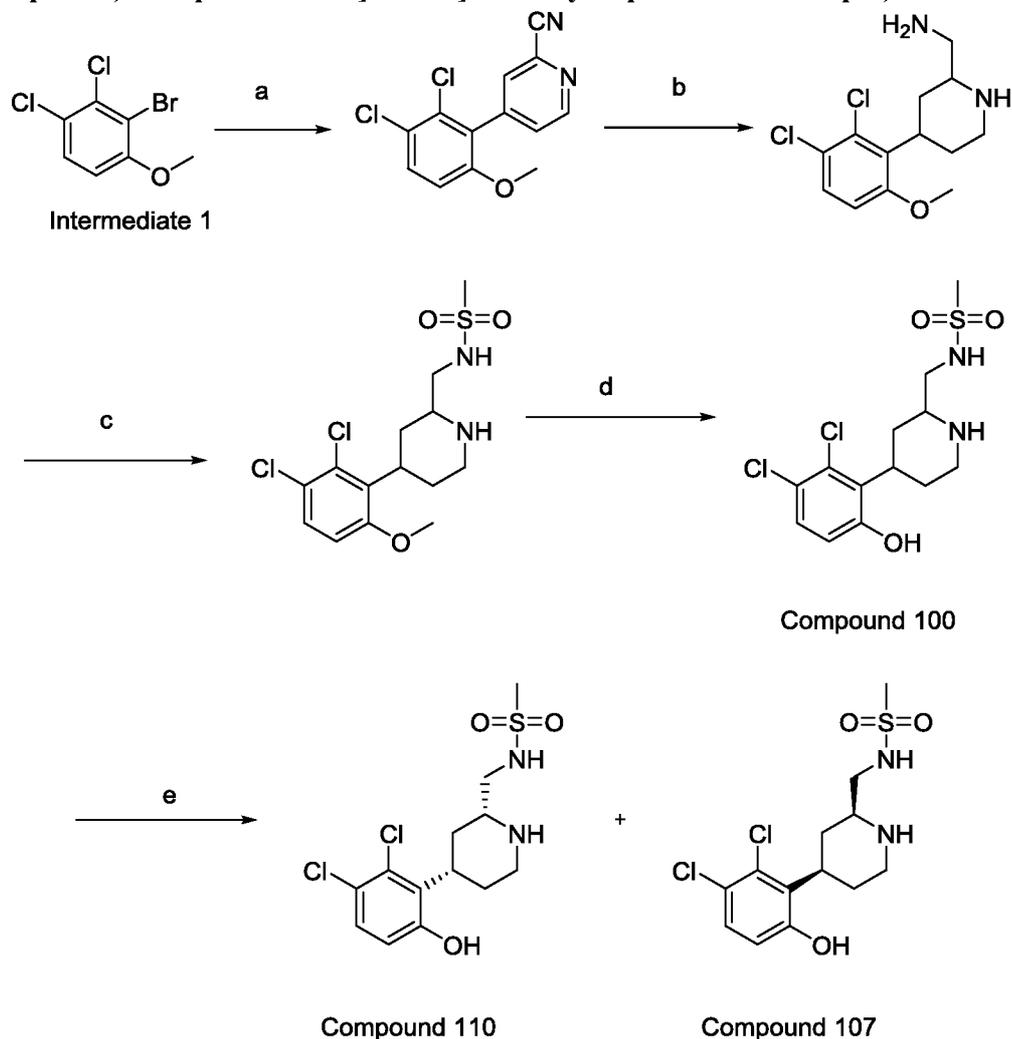
**[0702]** Быстрее элюируемый энантиомер с выходом на 15,49 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях:

колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 13% В до 40% В в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 5,78 минут.

Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 103 (2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (14,4 мг, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 329, 331 (3 : 2), найдено 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, *J* = 12,6, 3,3 Гц, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H).

**[0703]** Медленнее элюируемый энантиомер с выходом на 18,69 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 13% В до 40% В в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 5,78 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 105 (2-((2*R*,4*S*)-рел-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-3,4-дихлорфенол изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (13,4 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 329, 331 (3 : 2), найдено 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, *J* = 12,6, 3,3 Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,3 Гц, 1H).

**Пример 72.** Соединение 100 ((2*R*,4*S*)-*рел-N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид), Соединение 110 ((2*R*,4*S*)-*рел-N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид изомер 1), и Соединение 107 ((2*R*,4*S*)-*рел-N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид изомер 2)



[0704] Стадия а:

[0705] К раствору Промежуточного соединения 1 (5,00 г, 16,51 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (3,80 г, 16,51 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавили Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,25 г, 49,53 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,67 г, 0,83 ммоль) в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 3 ч в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрил в виде твердого вещества грязно-белого цвета

(3,00 г, 65%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_8Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 279, 281 (3 : 2), найдено 279, 281 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,80 (dd,  $J = 5,0, 0,9$  Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 5,0, 1,7$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

**[0706]** Стадия б:

**[0707]** К перемешиваемой смеси 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрила (3,00 г, 10,75 ммоль) в MeOH (400 мл) и концентрированной HCl (12 M, 40,00 мл) добавили  $PtO_2$  (0,50 г, 2,16 ммоль) частями при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при температуре 30 °C в атмосфере водорода (50 атм) в течение 48 ч. Смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 40% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,8 г, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$ : 289, 291 (3 : 2), найдено 289, 291 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,36 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,95 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 3H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,58 (dd,  $J = 31,4, 12,8$  Гц, 2H).

**[0708]** Стадия в:

**[0709]** К перемешиваемой смеси 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина (0,20 г, 0,39 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили MsCl (44 мг, 0,39 ммоль) и  $Et_3N$  (59 г, 0,58 ммоль) при температуре -40 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при -40 °C. Реакцию погасили водой (20 мл) при температуре 0 °C. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) получив *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде масла светло-желтого цвета (0,12 г, 85%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ : 367, 369 (3 : 2), найдено 367, 369 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,60 (br, 2H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,36 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 2H).

**[0710]** Стадия г:

**[0711]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(метансульфонилметил)пиперидина (0,12 г, 0,34 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ВВг<sub>3</sub> (0,51 г, 2,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию погасили с помощью MeOH (1 мл). Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: MeOH; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 50% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,57 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 100 ((2*R*,4*S*)-рел-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (67,8 мг, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 353, 355 (3 : 2), найдено 353, 355 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,71-3,47 (m, 1H), 3,44-3,21 (m, 2H), 3,21-3,00 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 1,66 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H).

**[0712]** Стадия д:

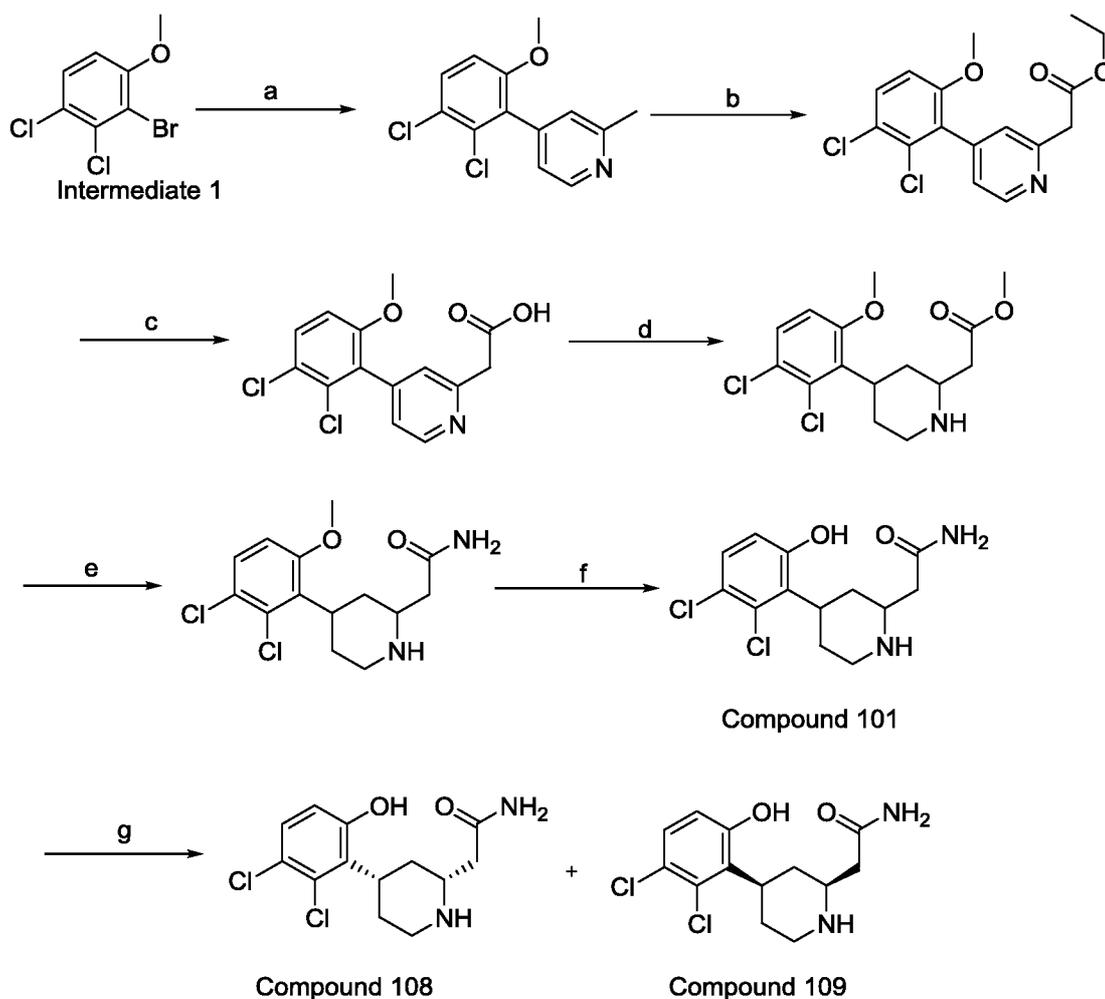
**[0713]** *N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид (60 мг, 0,13 ммоль) отделили помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IE, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Hex (плюс 0,2% ТФА), мобильная фаза В: EtOH; скорость потока: 18 мл/минут; градиент: от 20% В до 20% В в течение 10 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: RT<sub>1</sub>: 6,22min; RT<sub>2</sub>: 7,86 минут.

**[0714]** Быстрее элюируемый энантиомер с выходом на 6,22 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 52% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,58 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 110 ((2*R*,4*S*)-рел-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,2 мг, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 353, 355 (3 : 2), найдено 353, 355 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,27 (d, *J*

= 8,8 Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,36-3,21 (m, 1H), 3,04 (d,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 2,91-2,83 (m, 5H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,46 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 1,36 (d,  $J = 12,4$  Гц, 1H);

**[0715]** Медленнее элюируемый энантиомер с выходом на 7,86 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 55% В в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 6,42 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 107 ((2*R*,4*S*)-рел-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]метансульфонамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,0 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 353, 355 (3 : 2), найдено 353, 355 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,26 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,37-3,21 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 5H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,40 (dd,  $J = 40,4, 12,3$  Гц, 2H).

**Пример 73. Соединение 101 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид), Соединение 108 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид изомер 1) и Соединение 109 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид изомер 2)**



[0716] Стадия а:

[0717] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 1 (4,00 г, 15,63 ммоль) и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (4,10 г, 18,76 ммоль) в диоксане (20 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2,29 г, 3,13 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,97 г, 46,89 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (6/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиридина в виде масла светло-желтого цвета (3,50 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 268, 270 (3 : 2), найдено 268, 270 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,9, 2,6$  Гц, 1H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,88 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

[0718] Стадия б:

**[0719]** К перемешиваемому раствору DIPA (0,94 г, 9,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили *n*-BuLi (3,7 мл, 9,32 ммоль, 2,5 М в гексане) по каплям при температуре -78 °С в инертной атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при температуре -78 °С в течение 15 минут. Затем к реакционному раствору по каплям при температуре -78 °С в течение 10 минут в инертной атмосфере аргона добавили раствор 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-метилпиридина (1,00 г, 3,73 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакцию перемешивали при температуре -78 °С в течение 1 ч. Затем добавили диэтил карбонат (0,66 г, 5,59 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре от -78 °С до -65 °С в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (3 мл) при температуре -65 °С и разбавили водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/2) с получением этил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,87 г, 72%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 340, 342 (3 : 2), найдено 340, 342 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

**[0720]** Стадия в:

**[0721]** К перемешиваемому раствору этил 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]ацетата (0,87 г, 2,56 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили NaOH (0,51 г, 12,79 ммоль) в воде (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 ч. Реакцию довели до значения pH 3 водным раствором HCl (2 M). Затем раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 25% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]уксусной кислоты в виде полужидкого вещества светло-желтого цвета (0,90 г, 83%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 312, 313 (3 : 2), найдено 312, 313 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,70 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

**[0722]** Стадия г:

**[0723]** К раствору 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил] уксусной кислоты (0,50 г, 1,17 ммоль) в MeOH (10 мл) и водном HCl (6 N, 1 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (0,18 г, 0,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию трижды дегазировали водородом и

перемешивали при температуре 30 °С в течение 48 ч в атмосфере водорода (50 атм).

Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении.

Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 37% ACN в (плюс 0,05% TFA) с получением метил 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]ацетата в виде масла светло-желтого цвета (0,30 г, 57%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  332, 334 (3 : 2), найдено 332, 334 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,43 (dd,  $J = 9,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,71-2,43 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H).

**[0724]** Стадия д:

**[0725]** Раствор метил 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]ацетата (0,30 г, 0,67 ммоль) в  $NH_3$  (г) в MeOH (5 мл) добавили перемешивали при температуре 70 °С в течение 16 ч в запечатанном сосуде. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор упарили при пониженном давлении с получением 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,26 г, 87%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$  317, 319 (3 : 2), найдено 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,43 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,28-3,11 (m, 1H), 2,73-2,43 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 2H).

**[0726]** Стадия е:

**[0727]** К перемешиваемому раствору 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамида (0,26 г, 0,82 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили  $BBr_3$  (1,23 г, 4,92 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  до pH 7-8. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 28% В в течение 10 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 9,27 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 101 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамида (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (84,7 мг, 34%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,69-3,50 (m, 1H), 3,24 (d,  $J =$

12,3 Гц, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,86 (t,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 2,65-2,44 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 2H).

**[0728]** Стадия ж:

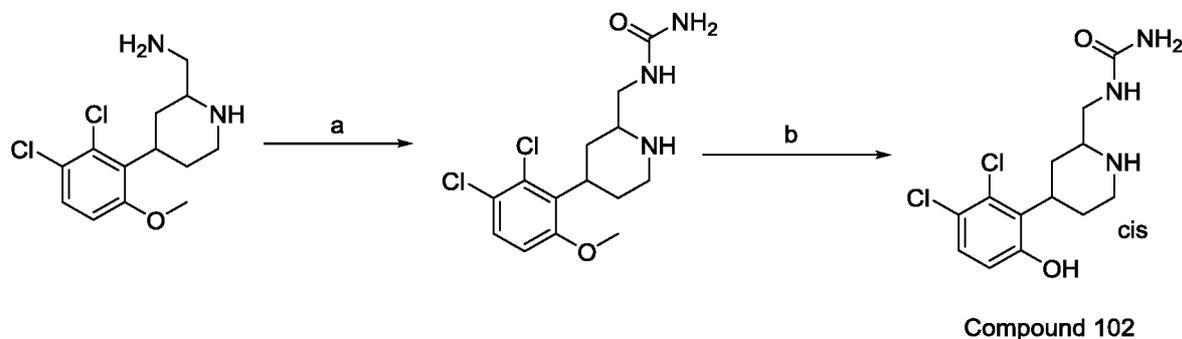
**[0729]** 2-[4-(2,3-Дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид (80 мг, 0,26 ммоль) выделили с помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза А: Нех-HPLC, мобильная фаза В: EtOH-HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 9 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: RT1: 4,60 минут; RT2: 7,07 минут; объем впрыска: 0,7 мл; количество проходов: 19.

**[0730]** Быстрее элюируемый энантиомер с выходом на 4,60 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 45% В в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 6,40 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 108 (2-[(2*R*,4*S*)-рел-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (22 мг, 26%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,17 (d,  $J = 8,6$ , 1H), 6,70 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,42-2,18 (m, 3H), 1,69-1,42 (m, 2H).

**[0731]** Медленнее элюируемый энантиомер с выходом на 7,07 минут собрали и упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 50% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,55 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 109 (2-[(2*R*,4*S*)-рел--4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (27,5 мг, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 303, 305 (3 : 2), найдено 303, 305 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21-7,13 (m, 1H), 6,70 (d,  $J =$

8,7 Гц, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 3H), 1,66-1,51 (m).

**Пример 74. Соединение 102 ((2*R*,4*S*)-рел-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]мочевина)**



**[0732]** Стадия а:

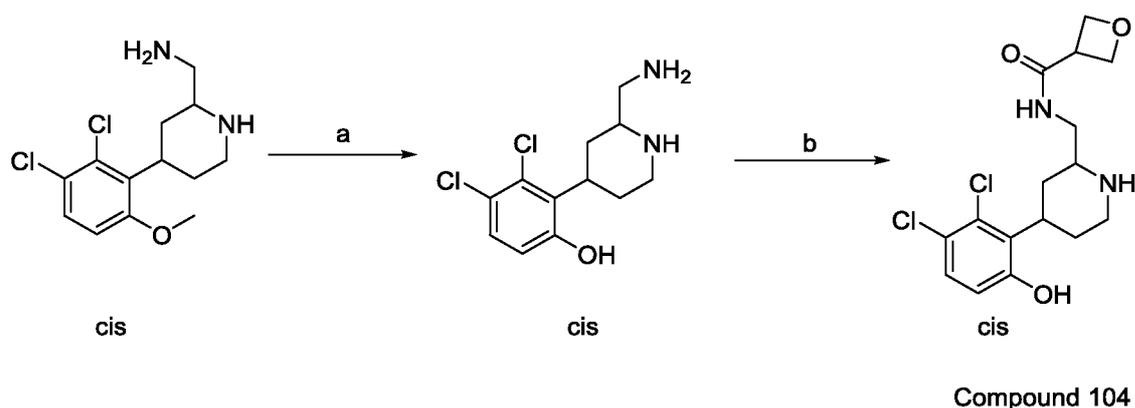
**[0733]** К перемешиваемому раствору 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина *cis* изомера (Пример 72, стадия б, свободное основание соединения) (0,15 г, 0,50 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,15 г, 1,50 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили изоцианатотриметилсилан (58 мг, 0,50 ммоль) частями при температуре -40 °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -40 °С в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (2 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением (2*R*,4*S*)-рел-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]мочевины (*cis* изомер) в виде масла желтого цвета (60 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 332, 334 (3 : 2), найдено 332, 334 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,80-2,57 (m, 2H), 1,99 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 1,84 (d, *J* = 14,6 Гц, 1H).

**[0734]** Стадия б:

**[0735]** К перемешиваемому раствору [[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]мочевины *cis* изомера (50 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ВВг<sub>3</sub> (0,30 г, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл). Смесь нейтрализовали до pH 9 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной

хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 33% В течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,40 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 102 ((2*R*,4*S*)-рел- [4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метилмочевина (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (19,1 мг, 28%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 318, 320 (3 : 2), найдено 318, 320 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,04-3,80 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H).

**Пример 75. Соединение 104 ((2*R*,4*S*)-рел-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]оксетан-3-карбоксамид)**



**[0736]** Стадия а:

**[0737]** К смеси 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метанамина *cis* изомера (Пример 72, стадия b, свободное основание соединения) (0,20 г, 0,69 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили VBr<sub>3</sub> (1,04 г, 4,15 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили MeOH (2 мл) при температуре 0 °С. Затем смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 20% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 2-[2-(аминометил)пиперидин-4-ил]-3,4-дихлорфенола *cis* изомера в виде бесцветного масла (0,20 г, 57%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 275, 277 (3 : 2), найдено 275, 277 (3 : 2):

**[0738]** Стадия б:

**[0739]** К перемешиваемой смеси оксетан-3-карбоксильной кислоты (41 мг, 0,40 ммоль) и NATU (0,23 г, 0,61 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 2-[2-(аминометил)пиперидин-4-ил]-3,4-дихлорфенол *cis* изомер (0,20 г, 0,40 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (81

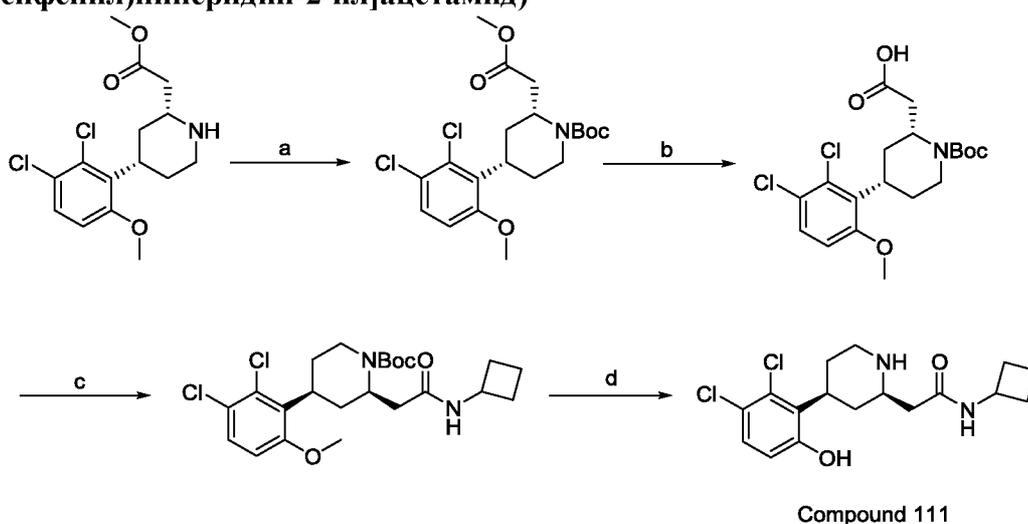
мг, 0,80 ммоль) при температуре -30 °С. Реакционной смеси дали нагреться до 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор отфильтровали и фильтрат очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 35% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,42 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 104 ((2*R*,4*S*)-рел-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]оксетан-3-карбоксамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (5 мг, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 359, 361 (3 : 2), найдено 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,33 (s, 1H), 8,77-8,60 (m, 1H), 8,53-8,34 (m, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,71-4,59 (m, 4H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,17-2,97 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 1,68 (dd, *J* = 28,1, 13,6 Гц, 2H).

**[0740]** Соединение в Таблице 1Н ниже получили аналогичным образом, как описано для Соединения 104, используя соответствующую кислоту, которая была доступна из коммерческих источников.

Таблица 1Н

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
106		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-рел- <i>N</i> -[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]циклопропан карбоксамид	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 8,50-8,36 (m, 1H), 8,36-8,20 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,68 (dd, <i>J</i> = 30,4, 13,6 Гц, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 0,77-0,62 (m, 4H).

**Пример 76. Соединение 111 (*N*-циклобутил-(2*R*,4*S*)-рел-2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид)**



**[0741]** Стадия а:

**[0742]** К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]ацетата (Пример 73, стадия г) (2,00 г, 6,02 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,22 г, 12,08 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавили Вос<sub>2</sub>О (1,97 г, 9,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента 2/1 с получением *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (1,65 г, 61%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 432, 434 (3 : 2), найдено 432, 434 (3 : 2).

**[0743]** Стадия б:

**[0744]** Раствор *tert*-бутил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (1,65 г, 3,83 ммоль) и NaOH (0,38 г, 9,50 ммоль) в воде (3 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор отрегулировали до pH 4 с помощью насыщенного водного раствора лимонной кислоты. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 2-[1-[(*tert*-бутоксикарбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]уксусной кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,30 г, 82%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 418, 420

(3 : 2), найдено 418, 420 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,16 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,64 (dd,  $J = 15,2, 4,8$  Гц, 1H), 2,39-2,19 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[0745] Стадия в:

[0746] К раствору 2-[1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]уксусной кислоты (0,35 г, 0,84 ммоль) и НАТУ (0,48 г, 1,26 ммоль) добавили циклобутанамин (71 мг, 1,00 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,17 г, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили с помощью воды (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (2 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 45% АСН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 2-[(циклобутилкарбамоил)метил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,36 г, 72%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 471, 473 (3 : 2), найдено 471, 473 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,29 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,82 (dd,  $J = 14,6, 7,7$  Гц, 1H), 2,44-2,26 (m, 4H), 1,961,80 (m, 5H), 1,771,63 (m, 3H), 1,54 (s, 9H).

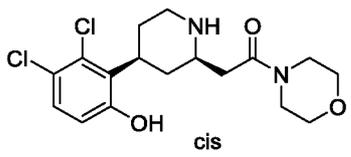
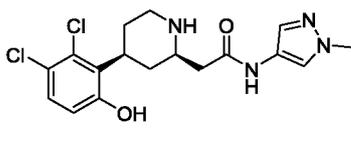
[0747] Стадия г:

[0748] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 2-[(циклобутилкарбамоил)метил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата *cis* изомера (0,36 г, 0,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили  $\text{VBr}_3$  (1,13 г, 4,52 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл). Смесь нейтрализовали до pH 9 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: SunFire Prep C18 OBD Column 19 x 150 мм 5 мкм 10 нм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 30% В в течение 20 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 18,33 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 111 (*N*-циклобутил-(2*R*,4*S*)-рел-2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]ацетамид (*cis* изомер)) в виде твердого вещества грязно-

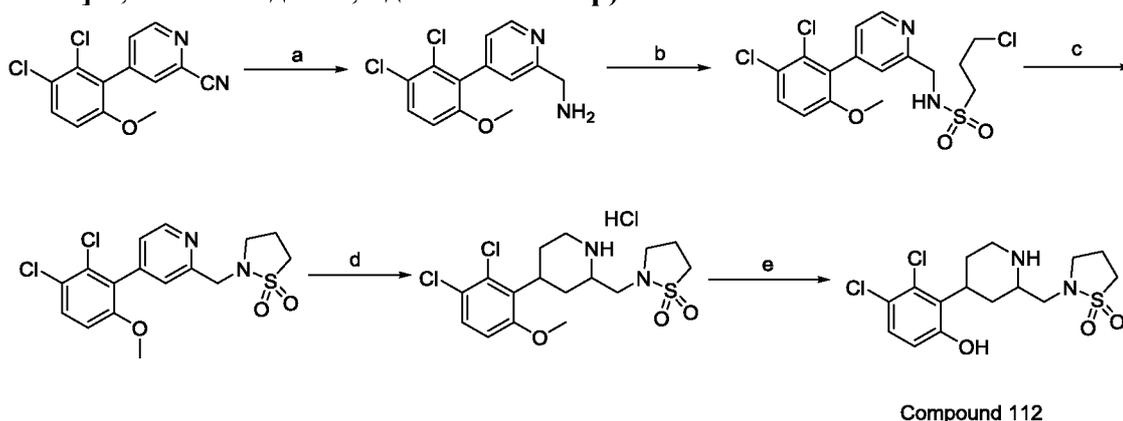
белого цвета (82 мг, 23%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$ : 357, 359 (3 : 2), найдено 357, 359 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 4H).

[0749] Примеры в Таблице II ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 111, начиная с 2-[1-[(*tert*-бутоксикарбонил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]уксусной кислоты (Пример 76, стадия b) и соответствующих аминов, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица II

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(M + H)^+$ & $^1H$ MNR
113		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-рел-2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он	$[M + H]^+$ : 373, 375 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,26 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,92-3,71 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,83-2,60 (m, 3H), 1,87 (t, $J = 13,4$ Гц, 2H).
115		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-рел-2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]- <i>N</i> -метилацетамид	$[M + H]^+$ : 317, 319 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 4H), 2,66-2,50 (m, 3H), 1,88-1,79 (m, 2H).
114		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-рел-2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетамид	$[M + H]^+$ : 383, 385 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,84-2,62 (m, 4H), 1,93-1,76 (m, 2H).

**Пример 77. Соединение 112 (2-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-дион *cis* изомер)**



**[0750]** Стадия а:

**[0751]** К перемешиваемой смеси 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбонитрила (Пример 51, стадия а) (2,20 г, 7,91 ммоль) в MeOH (20 мл) и водном HCl (12 М, 1 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (0,50 г, 2,16 ммоль) частями при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при температуре 30 °С в атмосфере водорода (50 атм) в течение 24 ч. Смесь отфильтровали и фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7. Смесь разбавили с помощью ЭА (50 мл) и водой (50 мл).

Водный раствор экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метанамина в виде масла желтого цвета (1,8 г, 81%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 283, 285 (3 : 2), найдено 283, 285 (3 : 2):

**[0752]** Стадия б:

**[0753]** К перемешиваемому раствору 1-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метанамина (0,40 г, 1,41 ммоль) и 3-хлорпропан-1-сульфонил хлорида (0,30 г, 1,70 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (0,29 г, 2,83 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением 3-хлор-N-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метил]пропан-1-сульфонамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,20 г, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 423, 425, 427 (3 : 3 : 1), найдено 423, 425, 427 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 1,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,77 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J =

5,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (t,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 3,19 (dd,  $J = 8,6, 6,4$  Гц, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H).

**[0754]** Стадия в:

**[0755]** Раствор 3-хлор-*N*-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метил]пропан-1-сульфонамида (0,18 г, 0,43 ммоль) и NaOMe (69 мг, 1,27 ммоль, 30% в MeOH) в EtOH (10 мл) перемешивали при температуре 80 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (3/7) с получением 2-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-диона в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,13 г, 79%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ : 387, 389 (3 : 2), найдено 387, 389 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 6,89 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (t,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H).

**[0756]** Стадия г:

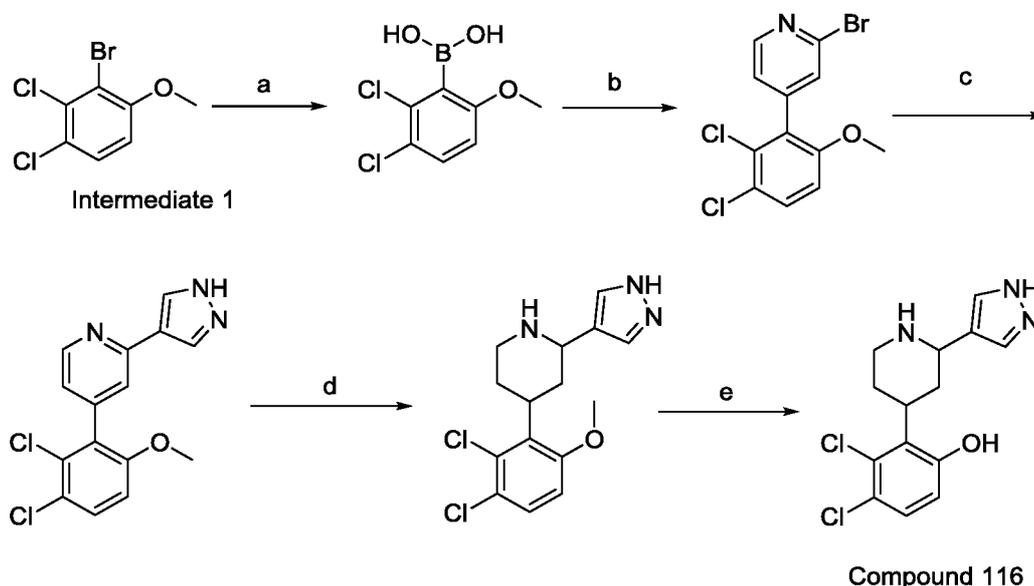
**[0757]** Дегазированную смесь 2-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-диона (0,10 г, 0,26 ммоль) и  $PtO_2$  (59 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (10 мл) и водном HCl (6 *N*, 0,5 мл) перемешивали при температуре 30 °С в атмосфере водорода (50 атм) в течение 15 ч. Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 2-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-диона *cis* изомера гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета (80 мг, 72%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ : 393, 395 (3 : 2), найдено 393, 395 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,34 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,89-1,55 (m, 6H).

**[0758]** Стадия д:

**[0759]** К перемешиваемому раствору 2-[[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-диона *cis* изомера (80 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили  $VBu_3$  (0,25 г, 1,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью воды (1 мл). Смесь нейтрализовали до pH 9 насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sunfire Prep  $C_{18}$  OBD Column, 10 мкм, 19 x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,1%

ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 50% В до 85% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,52 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 112 (2-[[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-ил]метил]-1,2-тиазолидин-1,1-дион *cis* изомер) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (28 мг, 27%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ : 379, 381 (3 : 2), найдено 379, 381 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (400 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,26 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 3H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H).

**Пример 78. Соединение 116 (3,4-дихлор-2-[2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-4-ил]фенол)**



[0760] Стадия а:

[0761] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 1 (200 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавили *n*-BuLi (0,09 мл, 1,379 ммоль, 1,2 экв.) при температуре  $-78$  °С в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре  $-78$  °С в инертной атмосфере азота. К упомянутой смеси добавили триэтил борат (136,9 мг, 0,94 ммоль, 1,20 экв.) в течение 10 минут при температуре  $-78$  °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (2x10 мл) и высушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратной флеш-хроматографии в следующих условиях: колонка: C18 силикагель; мобильная фаза: CAN в воде, градиент от 35% до

60% в течение 15 минут; детектор: UV 254 нм; с получением 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (70 мг, 40,56%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).

**[0762]** Стадия б:

**[0763]** К перемешиваемой смеси 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (0,60 г, 2,72 ммоль), 2-бром-4-йодпиридина (0,93 г, 3,26 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,13 г, 8,15 ммоль) в толуоле (6 мл), EtOH (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,20 г, 0,27 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Смесь охладили до комнатной температуры. Реакцию разбавили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 25 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением 2-бром-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридина в виде масла желтого цвета (0,47 г, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 332, 334, 336 (3 : 3 : 2), найдено 332, 334, 336 (3 : 3 : 2):

**[0764]** Стадия в:

**[0765]** К перемешиваемой смеси 2-бром-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридина (0,58 г, 1,74 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,41 г, 2,09 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,55 г, 5,23 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,20 г, 0,17 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 80 °С в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакцию разбавили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя ПЭ/ЭА в качестве элюента (1/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридина в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,30 г, 48%): LCMS (ESI) рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 320, 322 (3 : 2), найдено 320, 322 (3 : 2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72-8,60 (m, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

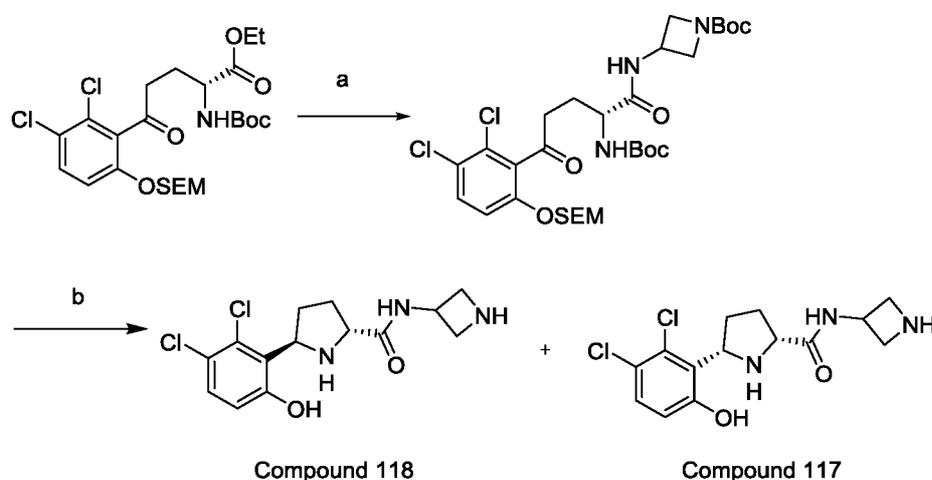
**[0766]** Стадия г:

**[0767]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридина (0,11 г, 0,34 ммоль) в MeOH (5 мл) и водного HCl (6 *N*, 0,5 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (78 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч в атмосфере водорода (1,5 атм). Реакционную смесь отфильтровали через цеолиты и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 33% В в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 8,73 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидина в виде твердого вещества грязно-белого цвета (25 мг, 17%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 326, 328 (3 : 2), найдено 326, 328 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,3 Гц, 1H).

**[0768]** Стадия д:

**[0769]** К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидина (25 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили ВВг<sub>3</sub> (0,14 г, 0,57 ммоль) при температуре 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью MeOH (1 мл). Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 34% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,77 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 116 (3,4-дихлор-2-[2-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-4-ил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (13,5 мг, 53%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 312, 314 (3 : 2), найдено 312, 314 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,79 (s, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 1,89 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H).

**Пример 79. Соединение 117 ((2*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 1) и Соединение 118 ((2*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 2)**



[0770] Стадия а:

[0771] К перемешиваемой смеси этил (2*R*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокс]метокси]фенил)-5-оксопентаноата (Промежуточное соединение 7, Пример 6) (0,220 г, 0,40 ммоль) в MeOH (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,50 мл) добавили LiOH·H<sub>2</sub>O (50,0 мг, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и упарили при пониженном давлении. К полученному неочищенному продукту в ДМФ (3,00 мл) добавили НАТУ (0,230 г, 0,60 ммоль), *tert*-бутил 3-аминоазетидине-1-карбоксилат (0,100 г, 0,60 ммоль), и ТЕА (0,120 г, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнoфазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 65% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил 3-[(2*R*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокс]метокси]фенил)-5-оксопентанамид]азетидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,190 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 676, 678 (3 : 2) найдено 676, 678 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68-4,57 (m, 1H), 4,27 (t, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,05 (dt, *J* = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 2,86 (dt, *J* = 19,1, 6,4 Гц, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 2,2 Гц, 18H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,02 (d, *J* = 1,3 Гц, 9H).

[0772] Стадия б:

**[0773]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-оксопентанамид]азетидин-1-карбоксилата (0,190 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили TFA (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и упарили при пониженном давлении. Затем, к полученному неочищенному продукту в ЭА (3 мл) добавили PtO<sub>2</sub> (64,0 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере водорода (1,5 атм), отфильтровали, и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 35% В в течение 4,3 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,23 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде TFA соли (100 мг). Продукт отделили с помощью хиральной препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 3 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: МТВЕ (плюс 0,2% IPA)-HPLC, мобильная фаза В: EtOH-HPLC; скорость потока: 40 мл/минут; градиент: от 30% В до 30% В в течение 22 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания 1: 10,10 минут; время удерживания 2: 20,70 минут. Более быстро элюируемый изомер с выходом на 10,10 минут был получен как Соединение 117 ((2*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества коричневого цвета (2,80 мг, 2,24%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>: 330, 332 (3 : 2) найдено 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,08 (dt, *J* = 12,0, 9,1 Гц, 1H). Более медленно элюируемый изомер с выходом на 20,70 минут был получен как Соединение 118 ((2*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (22,7 мг, 18,2%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>: 330, 332 (3 : 2) найдено 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,28-5,16 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 1H), 4,31-4,06 (m, 4H), 2,69-2,47 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H).

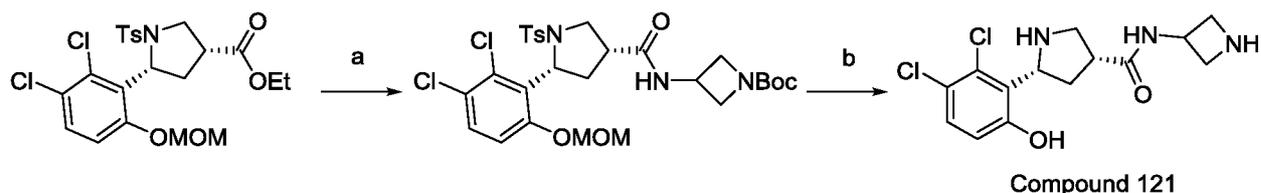
**[0774]** Примеры в Таблице 1J ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 117, начиная с замещенного этил (2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-

оксопентаноата и *tert*-бутил 3-аминоазетидине-1-карбоксилата, который был доступен из коммерческих источников.

Таблица 1J

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
119		(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 1	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,34 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,49 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H).
120		(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоксамид изомер 2	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,36 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,22 (dd, <i>J</i> = 10,3, 7,1 Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 10,4, 5,4 Гц, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 2H).

**Пример 80. Соединение 121 ((5*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид изомер 1)**



[0775] Стадия а:

[0776] К перемешиваемой смеси этил (5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилата изомера 1 (Промежуточное соединение 10, Пример 8) (0,150 г, 0,30 ммоль) в MeOH (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавили LiOH·H<sub>2</sub>O (25,0 мг, 0,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и упарили при пониженном давлении. Затем, к неочищенному продукту в ДМФ (2 мл) добавили *tert*-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат (78,0 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (0,170 г, 0,45 ммоль), и ТЕА (61,0 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои

промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнoфазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 60% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил 3-[(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-амид]азетидин-1-карбоксилат изомер 1 в виде масла светло-желтого цвета (0,190 г, 89%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 650, 652 (3 : 2) найдено 650, 652 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,24 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,51 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,13-4,97 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,69-2,49 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

**[0777]** Стадия б:

**[0778]** Раствор *tert*-бутил 3-[(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-амид]азетидин-1-карбоксилата изомера 1 (0,190 г, 0,30 ммоль) в HBr (2,00 мл, 33% в AcOH) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 4,30 минут. детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,20 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Продукт (40,0 мг) очистили с помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) в следующих условиях: колонка: Chiralpak IG, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза А: Hex (плюс 0,3% IPA)-HPLC, мобильная фаза В: EtOH-HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% В до 40% В в течение 27 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 9,24 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Затем продукт (15 мг) очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В в течение 4,30 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,20 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 121 ((5*R*)-*N*-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-

гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества фиолетового цвета (8,20 мг, 8%): LCMS (ESI) рассчитано для  $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$   $[M + H]^+$ : 330, 332 (3 : 2) найдено 330, 332 (3 : 2);  $^1H$  ЯМР (300 мГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,33 (dd,  $J = 11,4, 7,3$  Гц, 1H), 4,75-4,61 (m, 1H), 4,31 (dd,  $J = 11,2, 8,4$  Гц, 2H), 4,20 (dd,  $J = 11,3, 7,4$  Гц, 2H), 3,90 (dd,  $J = 11,5, 8,4$  Гц, 1H), 3,62 (dd,  $J = 11,5, 8,2$  Гц, 1H), 3,51-3,37 (m, 1H), 2,73-2,46 (m, 2H).

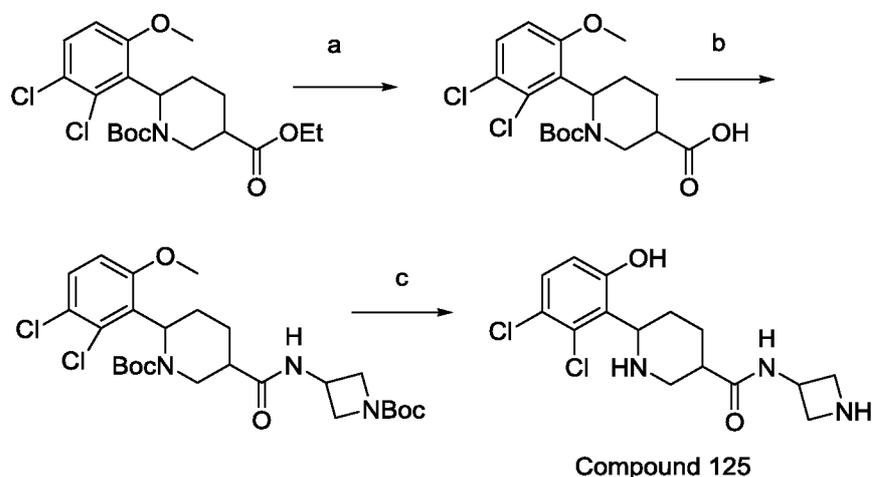
[0779] Примеры в Таблице 1К ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 121, начиная с соответствующих этил 5-(2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил)-1-тозилпирролидин-3-карбоксилата и *tert*-бутил 3-аминоазетидине-1-карбоксилата, который был доступен из коммерческих источников.

Таблица 1К

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(M + H)^+$ & $^1H$ MNR
122		(5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид изомер 2	$[M + H]^+$ : 330, 332 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (300 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,48 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,49 (dd, $J = 10,8, 7,8$ Гц, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,1, 8,2$ Гц, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,81 (dd, $J = 11,7, 7,1$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,6, 3,7$ Гц, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H).
123		(5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид изомер 1	$[M + H]^+$ : 330, 332 (3 : 2); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,47 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,34 (dd, $J = 11,5, 7,2$ Гц, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 11,5, 8,5$ Гц, 1H), 3,63 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H).
124		(5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид изомер 2	$[M + H]^+$ : 330, 332 (3 : 1); $^1H$ ЯМР (400 мГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7,47 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,50 (dd, $J = 10,7, 7,8$ Гц, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,82 (dd, $J = 11,7, 7,1$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,7, 3,9$

			Гц, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H).
--	--	--	---

**Пример 81. Соединение 125 (*N*-[2-амино-2-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этил]азетидине-3-карбоксамид)**



[0780] Стадия а:

[0781] К перемешиваемому раствору 1-*tert*-бутил 3-этил 6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (Промежуточное соединение 12, Пример 9) (0,260 г, 0,60 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили LiOH·H<sub>2</sub>O (51,0 мг, 1,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 48% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксильной кислоты в виде масла желтого цвета (0,120 г, 49%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 404, 406 (3 : 2) найдено 404, 406 (3 : 2): <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,27 (dd, *J* = 11,9, 5,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

[0782] Стадия б:

[0783] К перемешиваемому раствору 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-3-карбоксильной кислоты (0,120 г, 0,28 ммоль) и HATU (0,170 г, 0,45 ммоль) в ДМФ (1,50 мл) добавили TEA (90,0 мг, 0,89 ммоль) и *tert*-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат (77,0 мг, 0,45 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч, разбавили водой (30 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои

промыли солевым раствором (3 x 5 мл) и высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнoфазной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента 60% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением *tert*-бутил 5-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]карбамоил]-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,120 г, 72%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 558, 560 (3 : 2) найдено 558, 560 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,23 (dd, *J* = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 4,72-4,55 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 3H), 3,89-3,71 (m, 5H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,31-2,05 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

**[0784]** Стадия в:

**[0785]** К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 5-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]карбамоил]-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ВВ<sub>3</sub> (90,0 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, погасили MeOH (2 мл), и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Atlantis Prep T3 OBD Column, 19 x 250 мм 10 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% до 30% в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,20 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением соединения 125 (*N*-(азетидин-3-ил)-6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества фиолетового цвета (16,0 мг, 19%): LCMS (ESI) рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 344, 346 (3 : 2) найдено 344, 346 (3 : 2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,85-4,68 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,38 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,44-2,17 (m, 3H), 1,97-1,82 (m, 1H).

**[0786]** Примеры в Таблице 1L ниже получили способом, аналогичным тому, как было описано для Соединения 125, начиная с соответствующих *N*-вос-этил-замещенных фенил-пиперидин карбоксилатов, полученных способом, аналогичным тому, как было описано для Промежуточного соединения 12 (Пример 9) и *tert*-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата, который был доступен из коммерческих источников.

Таблица 1L

Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
126		<i>N</i> -(азетидин-3-ил)-2-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-4-карбоксамид	[M + H] <sup>+</sup> : 344, 346 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (400 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 12,9, 3,2 Гц, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,22-1,94 (m, 3H).
127		<i>N</i> -(азетидин-3-ил)-6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперидин-2-карбоксамид	[M + H] <sup>+</sup> : 344, 346 (3 : 2); <sup>1</sup> H ЯМР (300 мГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,48 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,00 (dd, <i>J</i> = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,42-4,12 (m, 5H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 3H), 1,97-1,77 (m, 2H).

### Пример 82. Оценка активности блокатора калиевых каналов Kv1,3

[0787] Этот анализ использовали для оценки активности описанных соединений в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1,3.

#### Клеточная культура

[0788] CHO-K1 клетки со стабильной экспрессией Kv1,3 вырастили в минимальной эссенциальной среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM) содержащей 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (ФБС, FBS), 1 ммоль натрия пирувата, 2 ммоль L-Глютамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки вырастили в колбах для культивирования при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>.

#### Растворы

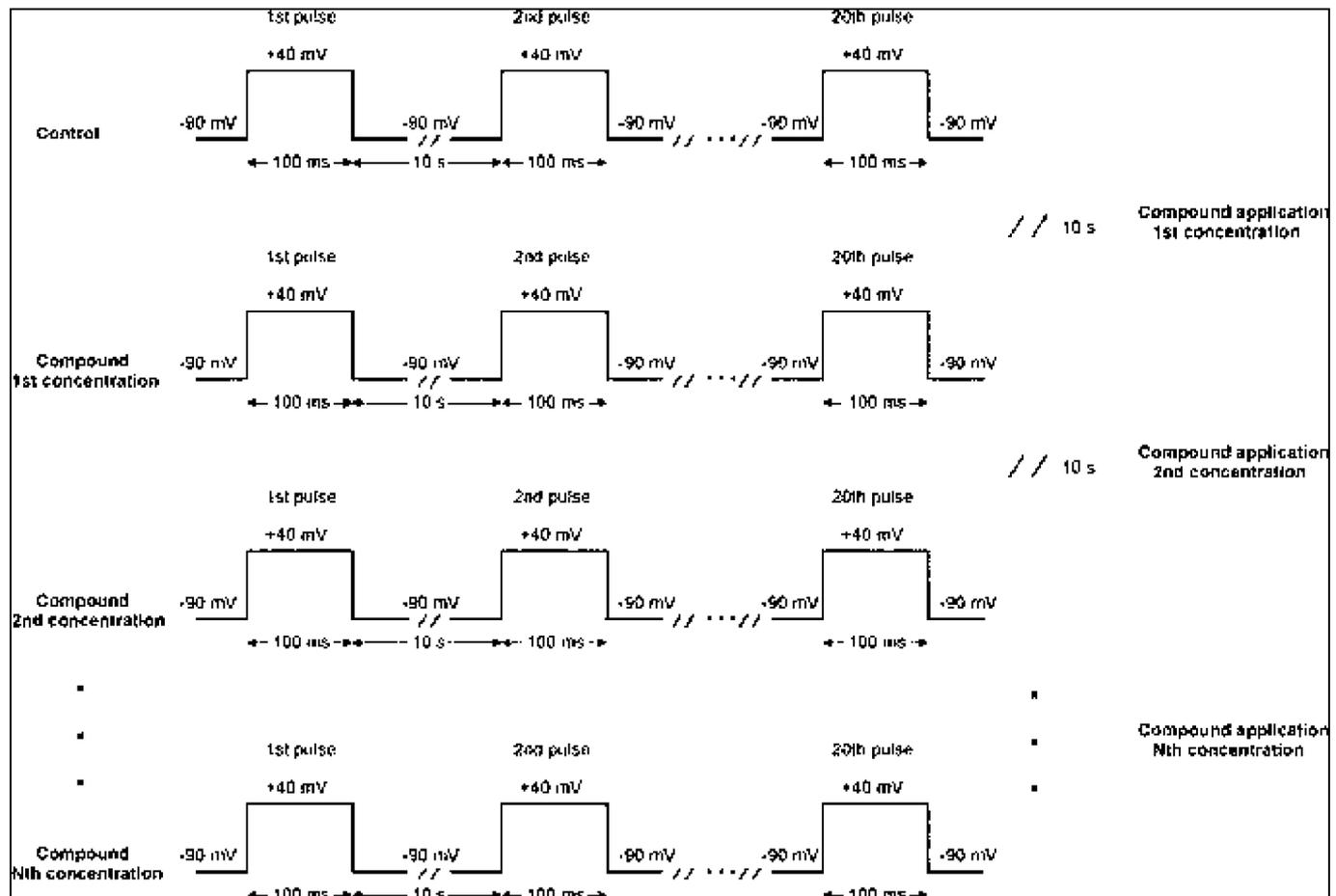
[0789] Клетки промывали во внеклеточном растворе, содержащем 140 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2 ммоль CaCl<sub>2</sub>, 1 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 5 ммоль глюкозы, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мосмоль. Внутренний раствор содержал 50 ммоль KCl, 10 ммоль NaCl, 60 ммоль KF, 20 ммоль EGTA, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,2 с помощью KOH; 285 мосмоль. Все соединения растворили в ДМСО с концентрацией 30 ммоль. Исходные

растворы соединений разбавили путем добавления внешнего раствора до концентрации 30 нмоль, 100 нмоль, 300 нмоль, 1 мкмоль, 3 мкмоль, 10 мкмоль, 30 мкмоль и 100 мкмоль. Максимальное содержание ДМСО (0,3%) составило 100 мкмоль.

### Протокол напряжения

**[0790]** Ток вызывали применением деполяризационных импульсов продолжительностью 100 мс от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности импульсов, применяемых к контролю (без соединения) и соединению для каждой концентрации соединения состояли из 20 импульсов. Между сериями импульсов делали 10-секундные перерывы (см. Таблица А ниже).

Таблица А. Протокол напряжения



### Запись фиксации потенциала и применение соединений

**[0791]** Запись всех токов клетки и применение соединений проводили с помощью автоматической платформы для фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для записи данных использовали усилитель фиксации потенциала EPC 10 (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH) с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА

Elektronik Dr. Выборку данных производили при 10 кГц без фильтрования. Токи пассивной утечки вычитали с помощью процедуры P/4 (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Повышение концентрации соединений производили последовательно для той же клетки без промежуточного промывания. Общее время инкубации соединения перед следующей последовательностью импульсов не превышало 10 секунд. Пиковое ингибирование тока наблюдалось во время уравнивания соединения.

#### Анализ данных

[0792] AUC и пиковые значения были получены с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC<sub>50</sub> использовали последний одиночный импульс в соответствующей последовательности импульсов для данной концентрации соединения. Полученные AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали относительно контрольных значений без соединения. С помощью Origin (ОгидинLab), IC<sub>50</sub> получили из данных, удовлетворяющих уравнению Хилла:

$I_{\text{соединение}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A) / (1 + ([\text{соединение}] / IC_{50})^{nH}) + A$ , в которых значение IC<sub>50</sub> является концентрацией, при которой ингибирование тока составляет половину от максимального, [соединение] является использованной концентрацией соединения, A является фракцией тока, который не заблокирован, и nH является коэффициентом Хилла.

#### **Пример 83. Оценка активности hERG**

[0793] Этот анализ использовали для оценки ингибиторной активности описанных соединений в отношении каналов hERG.

#### Электрофизиология hERG

[0794] Этот анализ использовали для оценки ингибиторной активности описанных соединений в отношении каналов hERG.

#### Клеточная культура

[0795] Клетки CHO-K1 со стабильной экспрессией hERG вырастили в Ham's F-12 среде с глутамином с 10% содержанием термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (FBS), 1% пенициллин/стрептомицина, гигромицина (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки вырастили в колбах для культивирования при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>.

#### Растворы

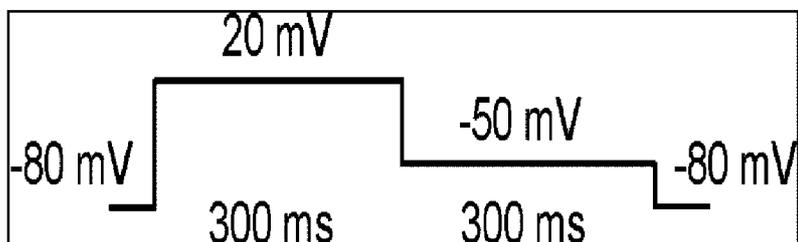
[0796] Клетки промывали во внеклеточном растворе, содержащем 140 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2 ммоль CaCl<sub>2</sub>, 1 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 5 ммоль глюкозы, 10 ммоль 4-(2-

гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мосмоль. Внутренний раствор содержал 50 ммоль KCl, 10 ммоль NaCl, 60 ммоль KF, 20 ммоль EGTA, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,2 с KOH; 285 мосмоль. Все соединения растворили в ДМСО с концентрацией 30 ммоль. Исходные растворы соединений разбавили добавлением внешнего раствора до концентрации 30 нмоль, 100 нмоль, 300 нмоль, 1 мкмоль, 3 мкмоль, 10 мкмоль, 30 мкмоль и 100 мкмоль. Максимальное содержание ДМСО (0,3%) составило 100 мкмоль.

### Протокол напряжения

[0797] Протокол напряжения (см. Таблицу 5) был выбран таким образом, чтобы симулировать изменение 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 (включая следовой ток) и финальной стадией к исходному потенциалу -80 мВ. Частота пульсации составляла 0,3 Гц. Последовательности импульсов, применяемых к контролю (без соединения) и соединению для каждой концентрации соединения состояли из 70 импульсов.

Таблица В. Протокол напряжения hERG



### Запись фиксации потенциала и применение соединений

[0798] Запись всех токов клетки и применение соединений проводили с помощью автоматической платформы для фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для снятия данных использовали усилитель фиксации потенциала EPC 10 (НЕКА) вместе с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Выборку данных производили при 10 кГц без фильтрования. Повышение концентрации соединений производили последовательно для той же клетки без промежуточного промывания.

### Анализ данных

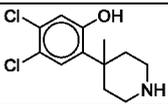
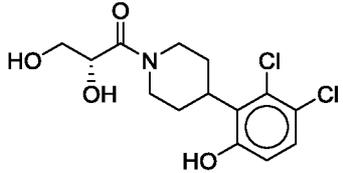
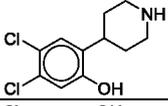
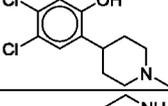
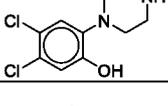
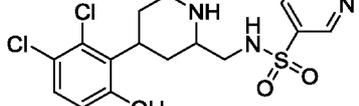
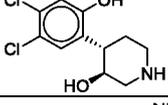
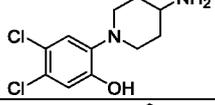
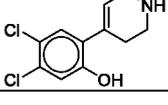
[0799] Значения AUC и PEAK были получены с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC<sub>50</sub> использовали последний одиночный

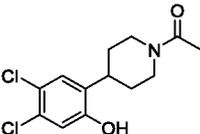
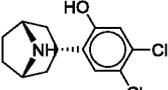
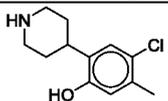
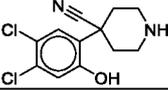
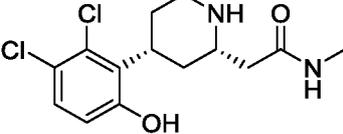
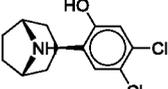
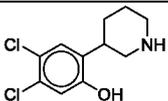
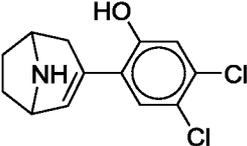
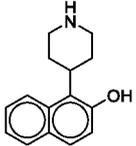
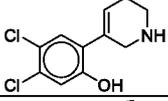
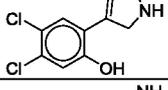
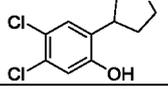
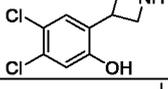
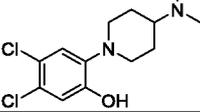
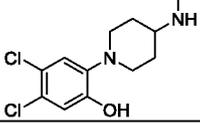
импульс в соответствующей последовательности импульсов для данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и PEAK в присутствии соединения нормализовали относительно контрольных значений без соединения. С помощью Origin (OridinLab),  $IC_{50}$  получили из данных, удовлетворяющих уравнению Хилла:

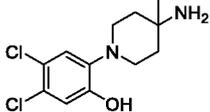
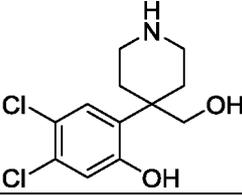
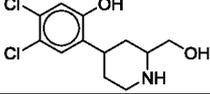
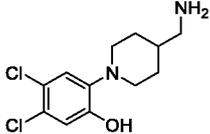
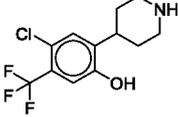
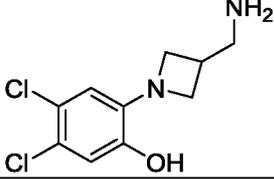
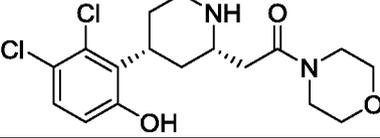
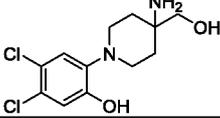
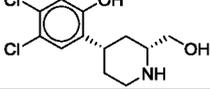
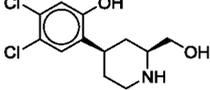
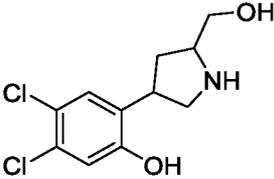
$I_{\text{соединение}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A) / (1 + ([\text{соединение}] / IC_{50})^{nH}) + A$ , в которых значение  $IC_{50}$  является концентрацией, при которой ингибирование тока составляет половину от максимального,  $[\text{соединение}]$  является использованной концентрацией соединения,  $A$  является фракцией тока, который не заблокирован и  $nH$  является коэффициентом Хилла.

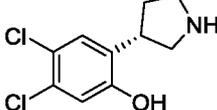
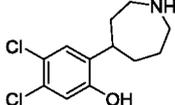
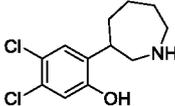
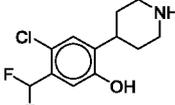
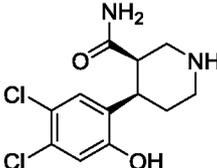
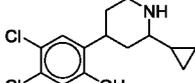
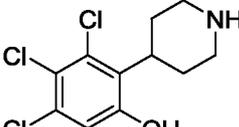
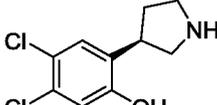
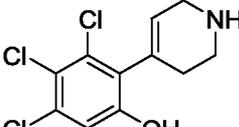
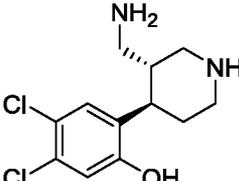
**[0800]** В Таблице 1 обобщены данные по ингибиторной активности некоторых соединений данного изобретения в отношении калиевых каналов Kv1,3 и канала hERG.

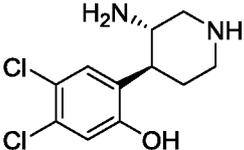
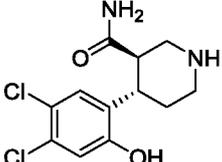
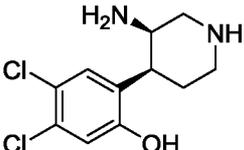
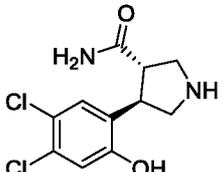
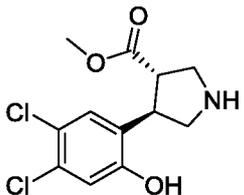
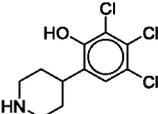
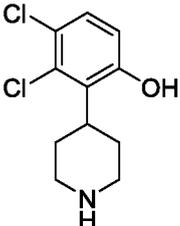
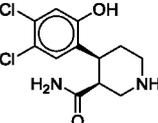
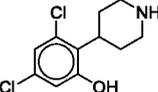
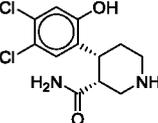
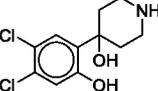
Таблица 1. Значения  $IC_{50}$  (мкмоль) некоторых соединений данного изобретения в отношении калиевых каналов Kv1,3 и каналов hERG

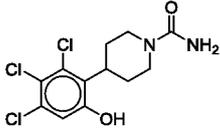
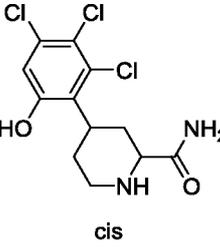
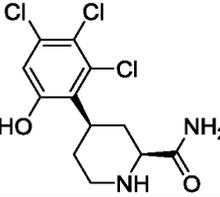
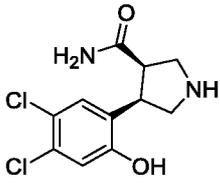
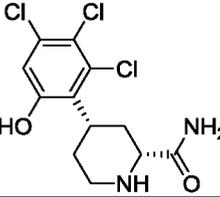
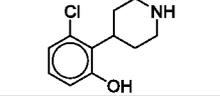
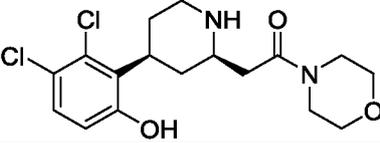
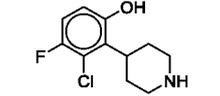
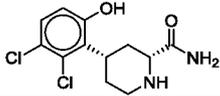
Номер соединения	Структура	Kv1,3 $IC_{50}$	hERG $IC_{50}$
1		<10	*
2		<1	>30
3		<1	<30
4		<1	<30
5		<10	<30
6		<1	>30
7		<10	*
8		<1	<30
9		<1	<30

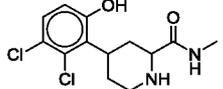
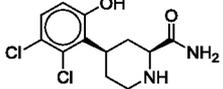
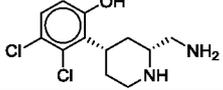
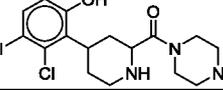
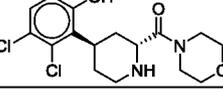
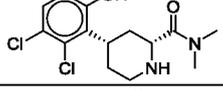
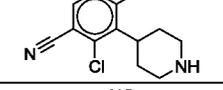
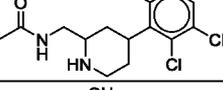
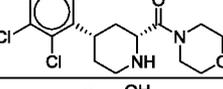
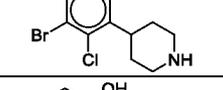
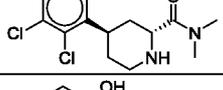
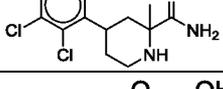
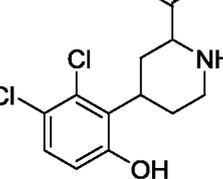
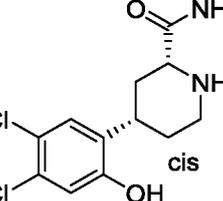
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
10		<10	*
11		<10	*
12		<10	<30
13		<10	*
14		<1	>30
15		<10	*
16		<1	<30
17		<10	*
18		<1	<30
19		<10	*
20		<10	*
21		<1	<30
22		<10	*
23		<1	<30
24		<1	<30

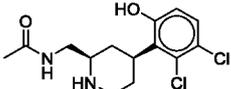
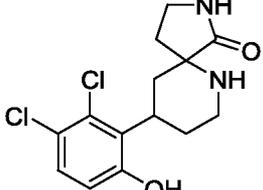
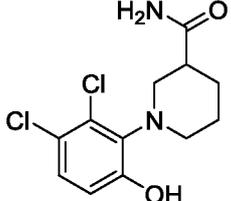
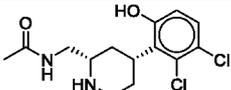
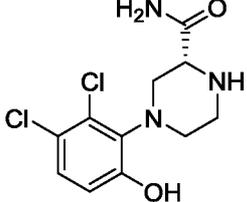
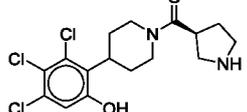
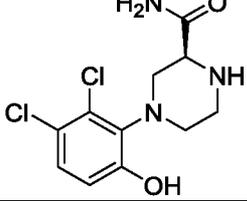
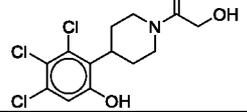
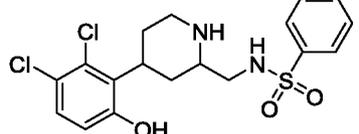
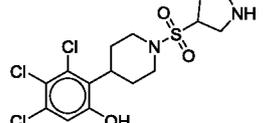
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
25		<1	<30
26		<10	*
27		<10	>30
28		<1	<30
29		<10	*
30		<1	>30
31		<1	<30
32		<1	>30
33		<10	*
34		<10	*
35		<10	*
36		<10	<30

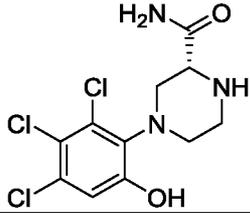
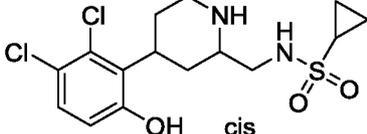
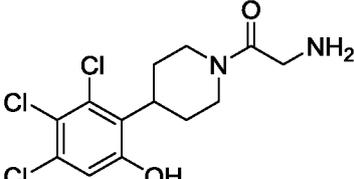
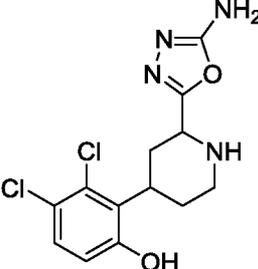
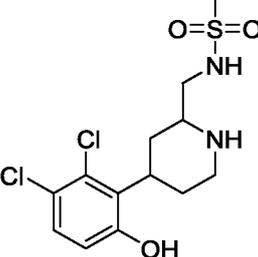
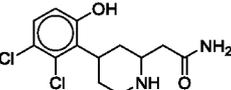
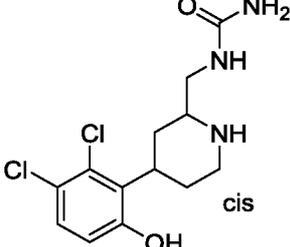
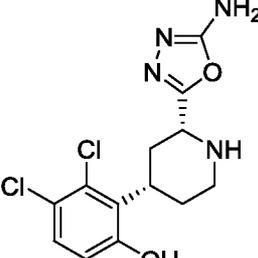
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
37		<10	*
38		<1	<30
39		<1	<30
40		<10	<30
41		<10	*
42		<1	>30
43		<1	<30
44		<1	<30
45		<10	*
46		<10	*
47		<30	*
48		<10	*

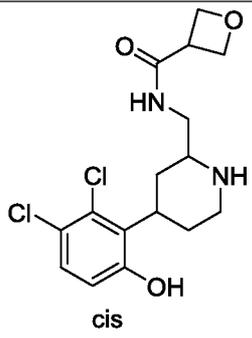
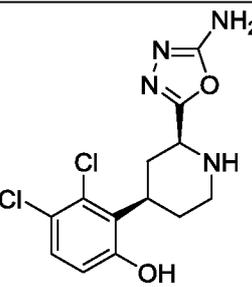
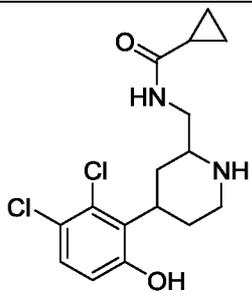
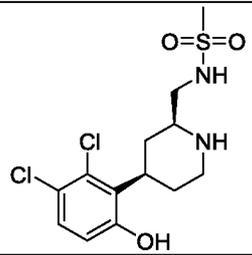
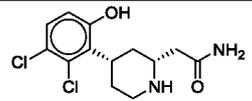
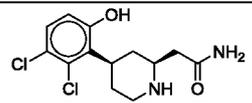
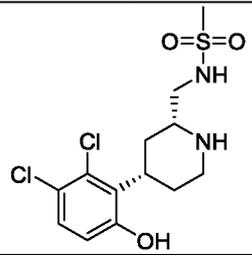
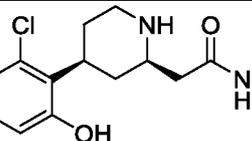
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
49		<10	*
50		<10	*
51		<10	*
52		<10	*
53		<10	*
54		<10	<30
55		<1	<30
56		<10	*
57		<1	<30
58		<1	*
59		<10	*

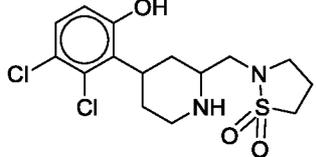
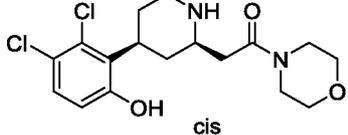
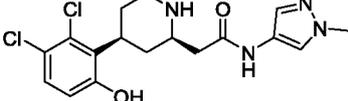
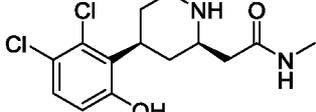
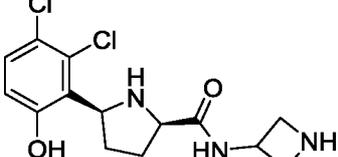
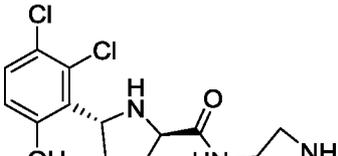
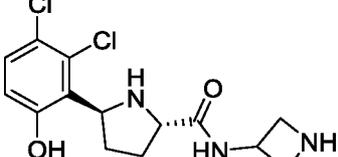
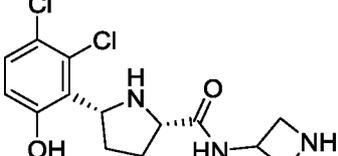
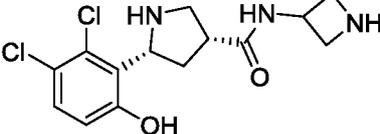
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
60		<1	<30
61	 <p style="text-align: center;">cis</p>	<1	<30
62		<10	*
63		<1	<30
64		<10	*
65		<1	<30
66		<10	*
67		<1	>30
68		<10	*
69		<30	*
70		<1	>30

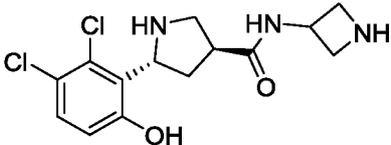
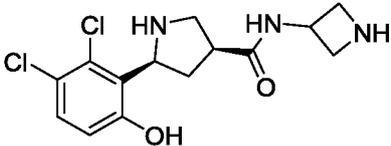
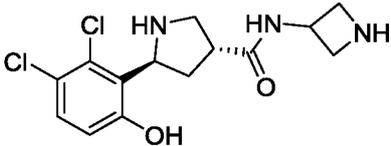
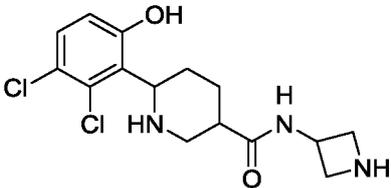
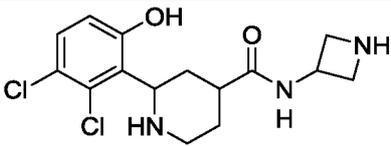
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
71		<30	*
72		<1	>30
73		<1	>30
74		<1	>30
75		<10	*
76		<10	*
77		<10	*
78		<10	*
79		<1	>30
80		<10	*
81		<1	*
82		<10	*
83		<10	*
84		<10	*
85		<1	>30

Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
86		<1	>30
87		<10	*
88		<10	*
89		<1	>30
90		<10	*
91		<1	<30
92		<10	*
93		<1	<30
94		<1	<30
95		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
96		<1	*
97		<1	>30
98		<1	<30
99		<1	>30
100		<1	>30
101		<1	>30
102		<1	>30
103		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
104	 <p style="text-align: center;">cis</p>	<1	>30
105		<1	>30
106		<1	>30
107		<1	>30
108		<1	>30
109		<1	>30
110		<1	>30
111		<1	<30

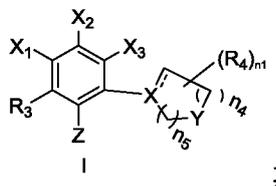
Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
112		<1	<30
113		<1	>30
114		<1	>30
115		<1	>30
116		<1	>30
117		<30	*
118		<1	>100
119		<10	*
120		<10	*
121		<1	*

Номер соединения	Структура	Kv1,3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
122		<1	>100
123		<10	*
124		<1	*
125		<10	>100
126		<10	>30
127		<10	>30

\*Не тестировали.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



в котором

== означает одинарную или двойную связь;

X является C, N, или CR<sub>4</sub>, где это позволяет валентность;

Y является C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>5</sub>, или O; в котором по меньшей мере один из X и Y является N возможно замещенным R<sub>5</sub> где это позволяет валентность; в котором Y и любой из его соседних атомов кольца не соединяются вместе с образованием конденсированной кольцевой структуры;

Z является OR<sub>a</sub>;

X<sub>1</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

X<sub>2</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

X<sub>3</sub> является H, галогеном, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой;

или, альтернативным образом, X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

или, альтернативным образом, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

каждая из R<sub>3</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, галогеном, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или NR<sub>b</sub>(C=O)R<sub>a</sub>;

каждая из R<sub>4</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно

замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>, оксогруппой, (C=O)R<sub>b</sub>, (C=O)OR<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>(C=O)R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>b</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>b</sub>, или (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>(C=O)NR<sub>x</sub>R<sub>b</sub>; в котором R<sub>x</sub> является R<sub>a</sub>, (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>;

или две R<sub>4</sub> группы вместе с атомом (атомами) углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную возможно замещенную карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из R<sub>5</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)R<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>, (C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>;

каждая из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо являются H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо является H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, содержащую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарильная группа в X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>a</sub>, или R<sub>b</sub>, в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sub>8</sub>, N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>(C=O)R<sub>8</sub>, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R<sub>8</sub> независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две R<sub>8</sub> группы вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную

гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждый из  $n_1$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3, где это возможно с точки зрения валентности;

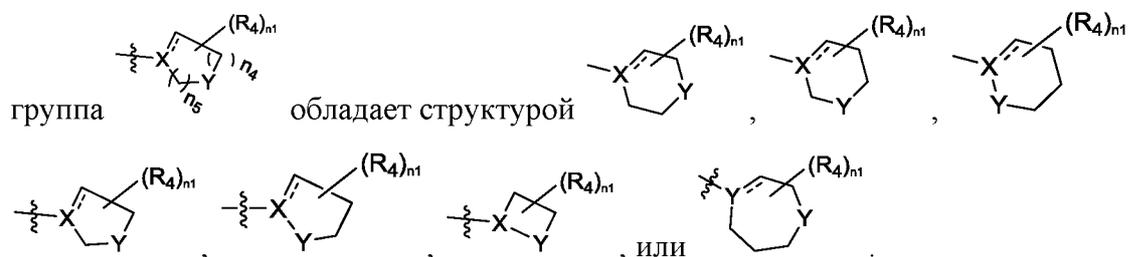
каждый из  $n_3$  независимо является числом, имеющим значение от 0 до 3; и

каждый из  $n_4$  и  $n_5$  независимо являются числом 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, в котором  $\equiv$  является одинарной связью.

3. Соединение по п. 1, в котором  $\equiv$  является двойной связью.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором структурная

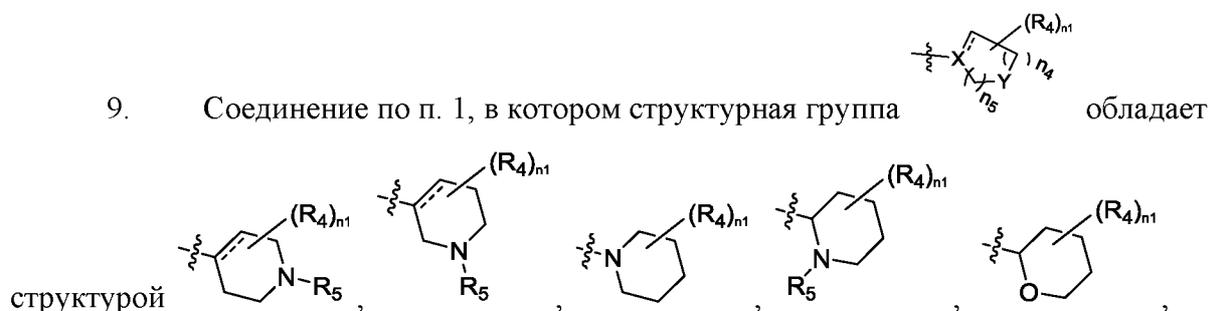


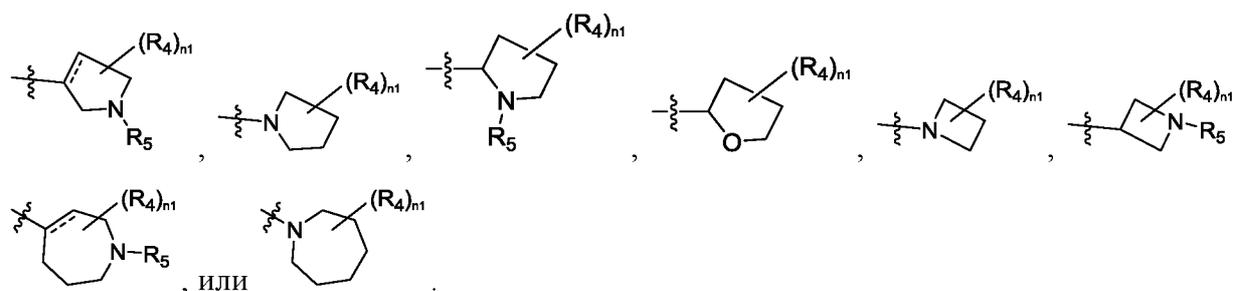
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X является N и Y является C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

6. Соединение по любому из пунктов 1-4, в котором X является CR<sub>4</sub> и Y является NR<sub>5</sub>.

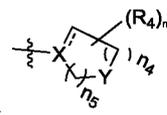
7. Соединение по любому из пунктов 1-4, в котором X является CR<sub>4</sub> и Y является O.

8. Соединение по любому из пунктов 1-4, в котором X является N и Y является NR<sub>5</sub>.

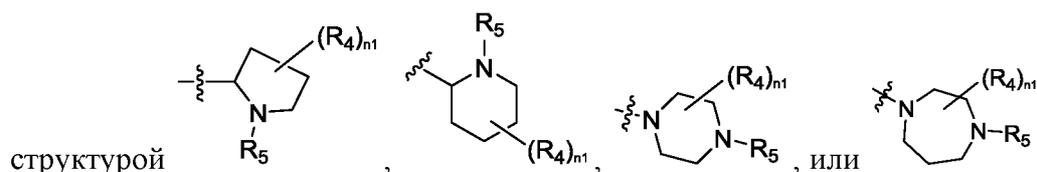




10. Соединение по п. 1, в котором структурная группа



обладает



11. Соединение по п. 9 или 10, в котором  $n_1$  является 0 и  $R_5$  является H или алкильной группой.

12. Соединение по п. 9 или 10, в котором  $n_1$  является 1 и  $R_5$  является H или алкильной группой.

13. Соединение по п. 11 или 12, в котором  $R_5$  является H.

14. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является H, CN, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой,  $CF_3$ , или  $OR_a$ .

15. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ , оксогруппой,  $(C=O)R_b$ ,  $(C=O)OR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ ,  $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ , или N-содержащей гетероциклической группой.

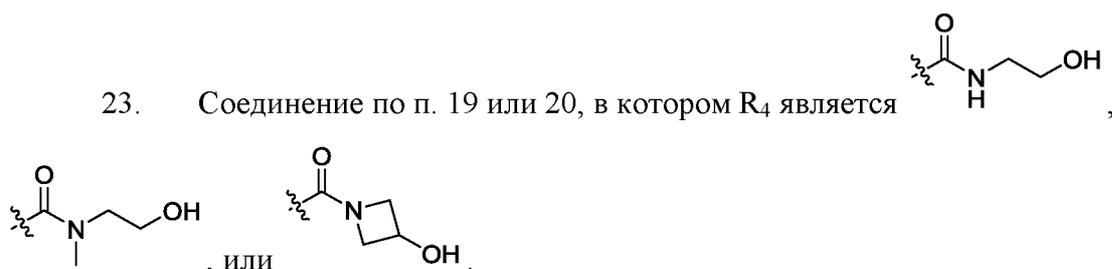
16. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором одна или несколько  $R_4$  являются H или алкильной группой.

17. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором одна или несколько  $R_4$  являются  $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$  или  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ .

18. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором одна или несколько  $R_4$  являются  $OR_a$ ,  $NR_aR_b$ ,  $-CH_2OR_a$ ,  $-CH_2NR_aR_b$ ,  $-CH_2CH_2OR_a$ , или  $-CH_2CH_2NR_aR_b$ .

19. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_4$  является  $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$  или  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$ .





24. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором каждая из  $R_6$  и  $R_7$  независимо являются H или алкильной группой.

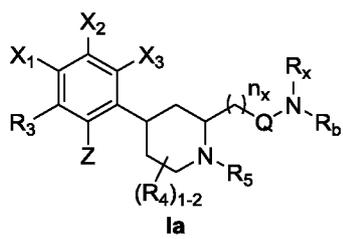
25. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_5$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ ,  $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

26. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_5$  является H, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

27. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_5$  является  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)$ -алкил- $OR_a$ ,  $(C=O)$ -алкил- $NR_aR_b$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

28. Соединение по п. 27, в котором по меньшей мере в одном случае  $R_5$  является  $(C=O)NR_aR_b$ ,  $(C=O)CH_2NR_aR_b$ , или  $(C=O)CH_2CH_2NR_aR_b$ .

29. Соединение по п. 1, в котором соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia,



в котором

$n_x$  является 0, 1, или 2;

Q является  $CR_6R_7$  или  $C=O$ ; и

$R_x$  является  $R_a$ ,  $(C=O)R_a$ ,  $(C=O)NR_aR_b$ , или  $SO_2R_a$ .

30. Соединение по п. 29, в котором  $n_x$  является 0 или 1.

31. Соединение по п. 29, в котором  $R_5$  является H или Me.

32. Соединение по п. 29, в котором Q является C=O и  $\text{NR}_x\text{R}_b$  является  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NMe}_2$ ,  $\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{NMe}_2$ , или  $\text{SO}_2\text{Me}$ .

33. Соединение по п. 1, в котором

=== обозначает одинарную связь;

X является  $\text{CR}_4$ ;

Y является O или  $\text{NR}_5$ ;

$\text{R}_3$  является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщеннй гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ , галогеном,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ , или  $\text{NR}_b(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ ;

$\text{R}_4$  является H, алкильной группой, или  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ;

$\text{R}_5$  является H или алкильной группой;

$p_1$  является 1, 2, или 3;

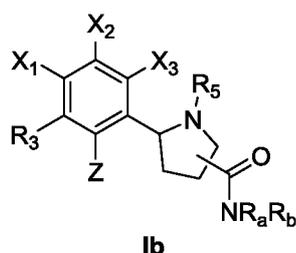
$p_4$  является 0, 1 или 2; и

$p_5$  является 0 или 1.

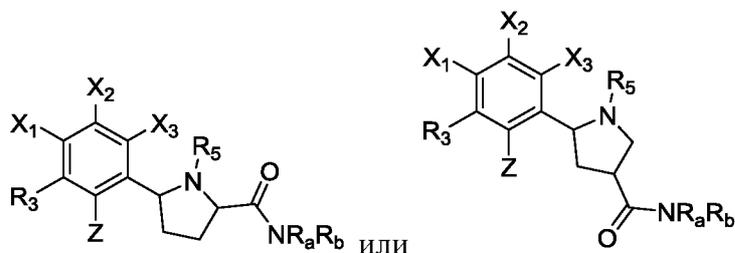
34. Соединение по п. 33, в котором  $\text{R}_4$  является  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ .

35. Соединение по п. 1, в котором соединение обладает структурой Формулы

1b:

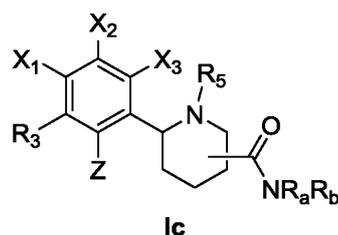


36. Соединение по п. 35, в котором соединение обладает структурой

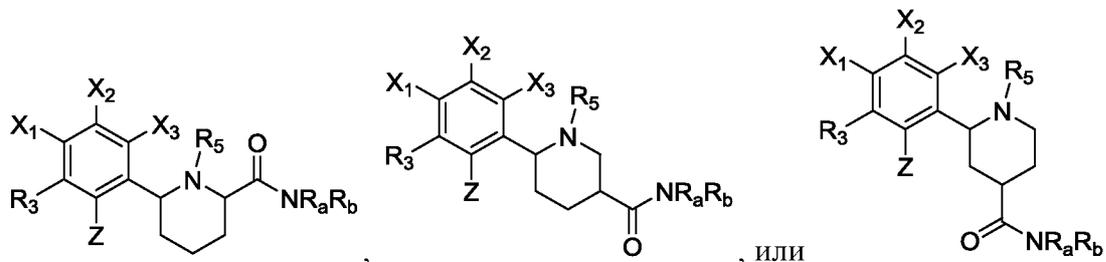


37. Соединение по п. 1, в котором соединение обладает структурой Формулы

1c:



38. Соединение по п. 37, в котором соединение обладает структурой



39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Z является OH или O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил).

40. Соединение по п. 39, в котором Z является OMe, OEt, или OH.

41. Соединение по п. 39 или 40, в котором Z является OH.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X<sub>1</sub> является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.

43. Соединение по п. 42, в котором X<sub>1</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

44. Соединение по п. 42 или 43, в котором X<sub>1</sub> является H или Cl.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X<sub>2</sub> является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.

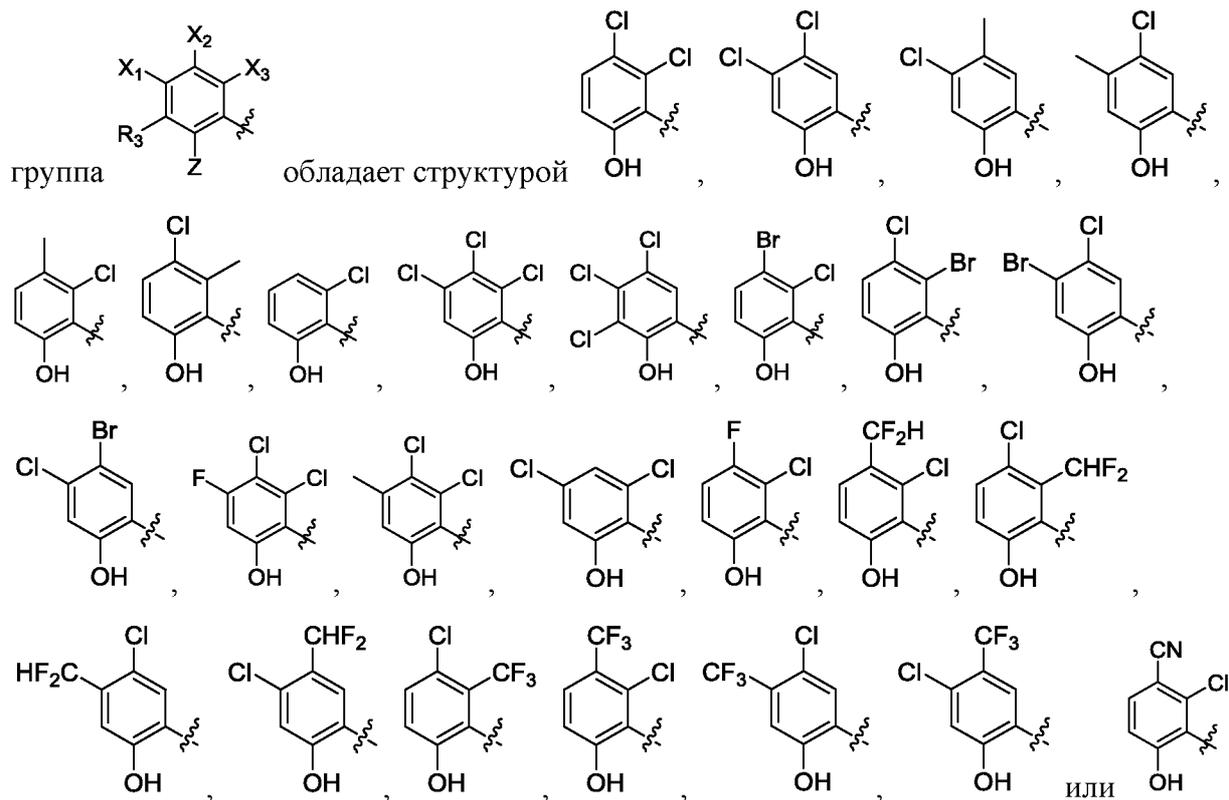
46. Соединение по п. 45, в котором X<sub>2</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

47. Соединение по п. 45 или 46, в котором X<sub>2</sub> является H или Cl.

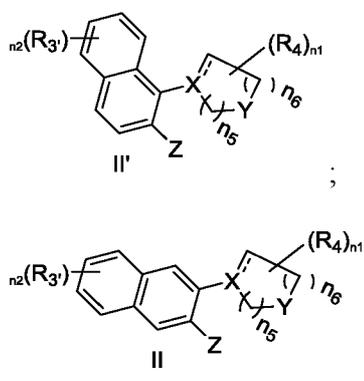
48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X<sub>3</sub> является H, F, Cl, Br, Me, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl, или CF<sub>3</sub>.

49. Соединение по п. 48, в котором X<sub>3</sub> является H или Cl.

50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором структурная



51. Соединение по любому из пунктов 1-28, в котором соединение имеет структуру, соответствующую Формуле II,



в котором  $R_3$  независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и  $n_2$  является числом, имеющим значение от 0 до 3.

52. Соединение по п. 51, в котором  $n_2$  является 0, 1, 2, или 3.

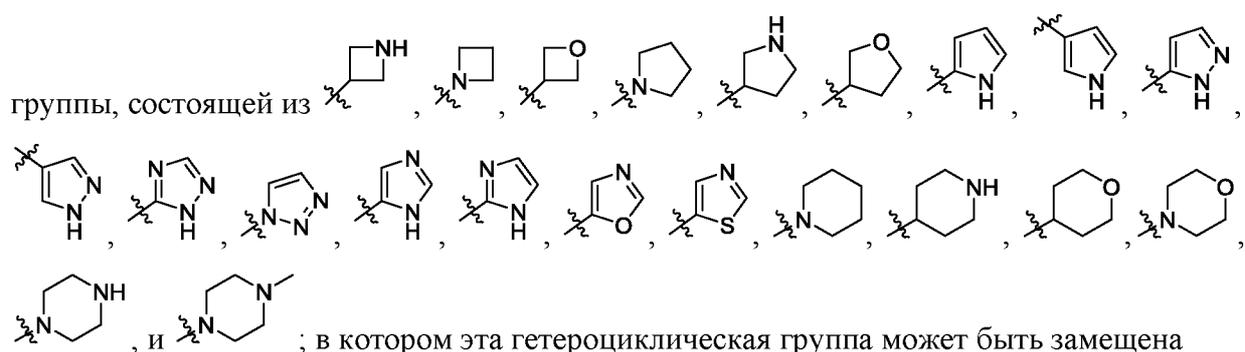
53. Соединение по п. 51, в котором  $R_3$  является H или алкильной группой.

54. Соединение по п. 51, в котором  $R_3$  является галогеном.

55. Соединение по п. 51, в котором Z является  $OR_a$ .

56. Соединение по п. 51, в котором Z является OH, OMe, или OEt.

57. Соединение по п. 51, в котором Z является OH.
58. Соединение по любому из пунктов 1-28, в котором R<sub>3</sub> является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, арильной группой, гетероарильной группой, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, галогеном, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или NR<sub>b</sub>(C=O)R<sub>a</sub>.
59. Соединение по любому из пунктов 1-28, в котором R<sub>3</sub> является H, алкильной группой, CF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, галогеном, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, или NR<sub>b</sub>(C=O)R<sub>a</sub>.
60. Соединение по любому из пунктов 1-28, в котором R<sub>3</sub> является H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой.
61. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором n<sub>1</sub> имеет значение 0, 1, или 2.
62. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором каждый из n<sub>3</sub> независимо является 0, 1, или 2.
63. Соединение по любому из пунктов 1-10, в котором каждый из n<sub>4</sub> и n<sub>5</sub> независимо являются 0 или 1.
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором по меньшей мере в одном случае R<sub>a</sub> или R<sub>b</sub> независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой, или гетероарильной группой.
65. Соединение по п. 64, в котором по меньшей мере в одном случае R<sub>a</sub> или R<sub>b</sub> независимо является H, Me, Et, Pr, или гетероциклической группой, которую выбирают из



алкильной группой, OH, оксогруппой, или (C=O)C<sub>1-4</sub>алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

66. Соединение по п. 64 или 65, в котором по меньшей мере в одном случае R<sub>a</sub>



67. Соединение по любому из пунктов 1-63, в котором  $R_a$  и  $R_b$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

68. Соединение по п. 1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 1-127 как показано в Таблице 1.

69. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-68 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

70. Способ лечения заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающее введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из п.п. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 69, в котором заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы, воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

71. Способ по п. 70, в котором иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием.

72. Способ по п. 70, в котором аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой, или сахарным диабетом I типа.

73. Способ по п. 70, в котором заболевание центральной нервной системы является болезнью Альцгеймера.

74. Способ по п. 70, в котором воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией.

75. Способ по п. 70, в котором гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника.

76. Способ по п. 70, в котором метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа.

77. Способ по п. 70, в котором сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом.

78. Способ по п. 70, в котором заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

79. Способ по п. 70, в котором заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности, и их комбинаций.

80. Способ по п. 70, в котором млекопитающим является человек.

81. Способ блокировки калиевых каналов Kv1,3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из п.п. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 69.

82. Способ по п. 81, в котором млекопитающим является человек.